

11
Mainz

Paul Lüth

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universitätsklinik in Mainz
Direktor: Prof. Dr. R. Duesberg

EISENSTOFFWECHSEL UND EISENMEDIKATION
UNTER BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG DER INTRAMUSKULÄREN
EISENMEDIKATION

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der hohen medizinischen Fakultät der
Johannes Gutenberg-Universität in Mainz

vorgelegt von
PAUL LÜTH
aus Offenbach/Main

1958



Dekan: Prof. Dr. H. Lossen

Referent: Prof. Dr. R. Duesberg

Datum des Diploms 26. Nov. 1958

INHALTSÜBERSICHT

	Seite
I. ZUR PHYSIOLOGIE DES EISENSTOFFWECHSELS	1
1. Der Mineralstoffwechsel	1
2. Das Eisen im Mineralstoffwechsel	3
3. Vorkommen und Formen des Eisens im Organismus	5
a) Das Hämoglobineisen.	5
b) Das Myoglobineisen.	7
c) Das Eisen der Oxydationsfermente.	8
d) Das Depoteisen.	11
e) Das Serum Eisen	12
4. Der Eisenbestand des Menschen	12
5. Der Eisenstoffwechsel und seine Regulation.	13
6. Der physiologische und der pathologische Eisenverlust des Menschen und der Eisenbedarf	17
II. ZUR PATHOLOGIE DES EISENSTOFFWECHSELS.	19
7. Die Eisenablagerung in den Zellen und Geweben. Das Eisen im Alter	19
8. Der Eisenstoffwechsel bei der Hämochromatose. Die Hämosiderosen.	21
9. Der larvierte Eisenmangel.	22
10. Die Eisenmangelkrankheiten des Menschen	24
11. Der Eisenstoffwechsel im Infekt und bei Tumoren.	28
12. Der Eisenstoffwechsel bei Leberkrankheiten.	29
III. DIE EISENMEDIKATION.	30
13. Die perorale Eisenmedikation	30
14. Die intravenöse Eisenmedikation	31
15. Die intramuskuläre Eisenmedikation	33
16. Kasuistik.	35
17. Auswertung und Diskussion	40
18. Zusammenfassung.	47
LITERATUR.	49



Digitized by the Internet Archive
in 2026

I. ZUR PHYSIOLOGIE DES EISENSTOFFWECHSELS

1. Der Mineralstoffwechsel

Die Frage nach der Bedeutung des Mineralstoffwechsels für das Leben hat wohl als erster Justus von Liebig in den Mittelpunkt seines wissenschaftlichen Forschens und Überlegens gerückt. Sein bekanntes "Minimumgesetz", zunächst nur für die Wirkung der Mineraldünger aufgestellt, soll zum Ausdruck bringen, daß die Ernährung von Mensch, Tier und Pflanze nur in dem Grade wertvoll ist, der durch die geringste, also gerade noch ausreichende Menge vorhandener lebensnotwendiger Substanzen bestimmt wird. Zu diesen lebensnotwendigen Substanzen rechnete er die unverbrennbaren Bestandteile des Blutes oder mit einem anderen Wort: die Salze des Blutes. In den Salzen sah er die eigentlichen Vermittler des Lebensprozesses.

Die unverbrennbaren Bestandteile des Blutes bedeutet zugleich die Aschen, und darin könnte eine gewisse Verknennung der Mineralien liegen. Die Deutung der Mineralien als Rückstände würde ja unterstellen, daß sie lediglich als Bestandteile organischer Bindungen Wirksamkeit entfalten, als hätten sie an sich gar keinen direkten Anteil am organischen Stoffwechsel. Einer derartigen Anschauung steht heute die Erkenntnis entgegen, "daß die ganze organisierte lebende Substanz in Wechselwirkung mit ionendispersen Stoffen biologische Kräfte" entfaltet: "Beide Stoffgruppen - das heterogene, aus Eiweißkörpern, Fetten und Lipoiden sowie Kohlenhydraten zusammengesetzte Protoplasma und die kristalloiden Stoffe - stehen in dauernder wechselseitiger Reaktion" (A. Goebel, 1955).

Die kristalloiden Stoffe sind auf Grund ihrer anderen physikalisch-chemischen Eigenschaften auch anders zu werten als die organischen Bausteine des Körpers. Sie stellen nur einen sehr geringen Anteil des gesamten Körpergewichtes, befinden sich jedoch zum überwiegenden Teil dissoziiert in Ionen oder in echter Lösung. Sie sind damit außerordentlich aktiv, insbesondere dadurch, daß sie in den Zellen und Geweben Gleichgewichte halten, wie sie durch die Begriffe der Wasserstoffionenkonzentrationen, des osmotischen und des kolloidosmotischen Drucks bestimmt sind (A. Goebel). Die physiologische Erregbarkeit einer Zelle hängt zudem von ihrem normalen Jonengehalt zu beiden Seiten ihrer Membran ab, und während die Zelle die außerhalb der Membran angehäuften Ionen direkt nicht beeinflussen kann, ist sie in der Lage, den inneren Jo-

nengehalt zu regulieren. Man spricht hier von der "Jonenpumpe", wenn die Zelle diejenigen Ionen, die sie im Überfluß besitzt, abstößt und dadurch die Ionen, die sie benötigt, ansaugt. Der Motor dieser Jonenpumpe ist der intracelluläre Stoffwechsel (H. Schaefer, 1957), und damit sehen wir uns bereits einem der wesentlichen Punkte des Mineral-, das heißt also des Schwermetall- und Ionenstoffwechsels, für den allgemeinen Stoffwechsel und das Leben gegenüber.

Die Kolloidchemie hat unsere Kenntnisse von der Struktur und der Physiologie des Plasmas auf eine ganz neue Ebene gebracht. Wenn wir heute von der Bedeutung der Sol/Gel-Umwandlungen wissen, die diese, ebenso im Nebenwie im Nacheinander, für die Zelldynamik haben, so nähern wir uns einem weiteren Punkte für die Rolle der Mineralien. Die Kolloide ziehen Ionen mit entgegengesetzter elektrischer Ladung an und stoßen Ionen mit gleicher Ladung ab, und die Adsorptionsaffinität der Kolloide für Ionen hängt von ihrer Hydratation ab (R. Höber, 1947). Schließlich muß an die engen Beziehungen gedacht werden, die die Mineralien zu den Fermenten haben, nämlich als Aufbauelemente und nicht nur dadurch, daß die Fermente in ihrer Wirksamkeit von der Wasserstoffionenkonzentration abhängen.

A. Goebel unterscheidet in seinem Handbuchbeitrag zwei verschiedene Formen der Mineralwirkung, die allgemeine und die spezifische. Zur unspezifischen Mineralwirkung gehören die Säure- und Alkaliwirkungen als solche und die allgemeinen Salzwirkungen. Andererseits kommt manchen Mineralien eine Funktion zu, bei der sie nicht vertretbar sind, und in diese Gruppe mit charakteristischen Aufgaben, die spezifische Mineralien als Bausteine organischer Moleküle lösen helfen, gehören das Hämoglobin-Eisen, das Eisen in den Zelloximininen sowie andere Elemente in den Fermenten und Hormonen des Körpers.

Nun ist es verhältnismäßig einfach, für die Tier- und Pflanzenwelt Mineralbilanzen aufzustellen. Beim Menschen begegnet dies jedoch aus verständlichen Gründen einigen Schwierigkeiten. Schon die Bestimmung der sog. Normalwerte ist mit vielen Fehlerquellen behaftet, da sich ja jede Belastung des Organismus - und natürlich auch die Belastung durch eine Untersuchung, ganz zu schweigen von der Belastung, die für ein Gewebe entsteht, das operativ entnommen wird - wiederum auf den Mineralhaushalt auswirken muß. Das ist der Grund, weshalb für den Menschen exakte Daten erst recht spät gewonnen werden konnten, weshalb denn auch viele Probleme des Mineral-

stoffwechsels für den Menschen noch heute nicht aufgeklärt sind. Einen wesentlichen Schritt weiter brachte, wie leicht einzusehen, die Möglichkeit, mit radioaktiven Isotopen das Schicksal der Elemente im Organismus zu erheben. Allerdings war auch hier erst zu diskutieren, wie weit das radioaktive Element sich genauso verhält wie das gewöhnliche. Man konnte glücklicherweise feststellen, daß keine Unterschiede auftauchen, sofern die Menge des radioaktiven Elements so klein gehalten wurde, daß keine radiochemische Beeinflussung des Zellstoffwechsels eintrat und die gewöhnliche Substanz im Körper dadurch nicht besonders erhöht wurde (C. G. Hirsch, 1957). Fragen wie diese reichen, trotz ihres ganz speziellen Charakters, trotz ihrer Ausrichtung allein auf den intermediären Stoffwechsel, weit in das Gebiet der Erkenntnistheorie hinein und berühren jenes Problem, das für die theoretische Physik Werner Heisenberg 1927 mit seiner "Unbestimmtheitsrelation" neu aufgeworfen hat.

2. Das Eisen im Mineralstoffwechsel

Zu den Mineralien, die eine entscheidende Rolle sowohl im Aufbau- als auch im Regelungsstoffwechsel des Körpers spielen, gehört das Eisen. Wie von allen Mineralien gilt von ihm, daß es zu einem Teil mit der Nahrung aufgenommen werden muß, da die Depots, die dem Körper bei der Geburt mitgegeben werden, nur kurze Zeit reichen, weshalb denn auch der Eisenmangel für den Säugling und das Kleinkind eine ernste Krankheit darstellt. Wie für alle Mineralien gilt für das Eisen ebenfalls, daß es in Korrelation zu anderen Mineralien steht, speziell zum Kupfer, wie noch darzustellen sein wird, und daß der Körper bei gewissen Erkrankungen sowie im Alter leicht die Kontrolle über die Mineralbilanz verliert, so daß es zu einer Demineralisation kommen kann. Nach Bürger gehört diese "Transmineralisation zu den wesentlichen Ausdrucksformen der Biomorphose" (1958), und so spiegelt der Mineralstoffwechsel in ganz besonderer Weise die Alterung des Organismus.

Die Eisenwirkungen sind von der Bindungsart und von der Wertigkeit des Metalls abhängig (Heubner, Starkenstein). Starkenstein nimmt im Handbuch der experimentellen Pharmakologie für die zwei- und dreiwertigen Eisenderivate die Hydrolyse zum Kriterium der Unterscheidung. Er trennt demgemäß Stoffe, die wie FeCl_2 eine einfache anorganische Eisenbindung haben, das Eisen also in ionisierter Form enthalten, von solchen Salzen, bei denen das Eisen im Säureteil komplex oder rein adsorptiv gebunden ist und nicht jonigen vorliegt.

Freilich sind diese Salze noch teilweise hydrolysierbar, und das trennt sie von der dritten Gruppe, zu welcher Starkenstein die komplexen organischen Eisenbindungen zählt. Diese sind nicht, auch nicht teilweise, hydrolysierbar: sie spalten niemals Eisenjonen ab, wenn nicht das gesamte Molekül durch starke Reduktions- oder Oxydationsmittel zerbrochen wird. Zu dieser dritten Gruppe rechnet Starkenstein neben den Eisenzyanwasserstoffsäuren auch das Hämatin und seine Abkömmlinge.

Das Eisen gehört, wie die lebensnotwendigen Schwermetalle überhaupt, - Weissbecker weist auf das Auffällige dieses Tatbestandes hin - im periodischen System der Elemente der vierten Periode, also der ersten großen Periode, an. Eisen, Kupfer, Kobalt und Zink stehen hier, so verschieden auch ihre chemischen Eigenschaften und ihre Funktionen im Organismus sind, unmittelbar nebeneinander. Gemeinsam ist ihnen zudem, daß sie in nur geringer Menge im Körper vorkommen, weshalb man denn auch von "Spurenelementen" spricht. Für das Eisen trifft diese Bezeichnung, soweit wenigstens das Hämoglobineisen ins Auge gefaßt wird, nicht zu, doch ist sie angebracht, wenn man an das Eisen in den Fermenten denkt, hier ist es als echtes Spurenelement anzusehen (L. Weissbecker, 1957).

Daß Eisen und Kupfer in einem festen Beziehungsverhältnis stehen, wurde bereits erwähnt. Es ist am Eiweißmodell möglich, das Eisen durch das Kupfer zu verdrängen. Auf den Eisen/Kupfer-Quotienten werden wir später noch einzugehen haben. Auch das Kobalt kann, wie man annimmt, das Eisen ersetzen. Vom Blei ist bekannt, daß es den Einbau des Eisens verhindert, vermutlich, indem es ein Enzymsystem blockiert. "Daraus ergibt sich, daß die gegenseitige Ersetzbarkeit der Schwermetalle eine Funktion der spezifischen Eigenart des jeweiligen Metalls und des Reaktionspartners ist. Allgemeingültige Gesetzmäßigkeiten lassen sich also nicht aufstellen" (L. Weissbecker).

Die Schwermetalle können im Körper nur wirksam werden, wenn sie in resorbierbarer Form vorliegen. Als anjonische Komplexe können sie nicht aktiv werden. In der Natur treffen wir das Eisen in zwei- und in dreiwertiger Form an, und genauso übt es seine Funktionen im Organismus teils als Fe^{++} (Hämoglobineisen), teils als Fe^{+++} (Peroxydase-Eisen) aus, teils wechselt es zwischen seiner Wertigkeit hin und her (gelbes Atmungsferment, Katalase, Cytochrome). Auch das dem Körper zugeführte Eisen wird teils von der Ferroin die Ferriform, teils von der Ferri- in die Ferroform umgewandelt. Die gegebene Art, dem Körper Eisen zur Verfügung zu stellen, ist in der Gabe von

Ferroeisen zu erblicken. Die Ferrosalze fällen das Eiweiß nicht, ätzen also nicht und werden leicht, teilweise sogar bereits im Magen, resorbiert. Darauf werden wir im dritten Teil der vorliegenden Arbeit noch näher eingehen.

3. Vorkommen und Formen des Eisens im Organismus

Wie wichtig das Eisen für den menschlichen Körper ist, weiß man wohl am längsten im Zusammenhang mit dem Blut. V. Menghini hat in seiner Arbeit "De ferrarum particularum sede in sanguine" 1746 das Vorhandensein des Eisens im Blut beschrieben, und noch ehe J. Fr. Engelhardt in seiner Göttinger Dissertation von 1825 nachwies, daß das Eisen im Blut an den Blutfarbstoff gebunden ist, haben Friedrich Hoffmann, der als erster das Krankheitsbild einer essentiellen Anämie, der Chlorose, beschrieb, und Albrecht von Haller die Eisenmedikation empfohlen.

a) Im menschlichen Körper, wie überhaupt im Säugetierkörper, findet sich der große Teil des gesamten Eisenbestandes als Hämoglobineisen, insofern im Blut und teilweise auch im Knochenmark, in den heranreifenden Zellen der Erythropoese. Die Aufgabe des Hämoglobineisens liegt im Sauerstofftransport, und hierbei gibt es seine Ferroform nicht auf. Der Sauerstoff lagert sich dem Eisen vielmehr durch Nebenvalenzbindung an, so daß es dabei stets zweiwertig bleibt. Nur bei Vergiftungen wird das Eisen in die dreiwertige Stufe überführt, in das Methämoglobin, das nicht mehr reduziert werden kann.

Das Hämoglobin ist ein Chromoprotein und zerfällt bei der Behandlung mit HCl in den Eiweißkörper Globin (96%) und das salzsaure Salz der prosthetischen Gruppe des ursprünglich zusammengesetzten Eiweißkörpers, das Hämin oder Chlorhämin (4%). Das Globin, an dessen Gegenwart der Sauerstofftransport ebenso unbedingt gebunden ist wie an das Ferro-Eisen, rechnete man lange zu den Histonen, einer Übergangsstufe von den Protaminen zu den hochmolekularen Eiweißkörpern (F. Grosse-Brockhoff).

Nach neuesten Forschungen hält man das Globin aber für ein besonderes Albumin (W. Stich, 1957).

Während die Häme der verschiedenen Tierarten sich gleich verhalten, weichen die Globine des Hämoglobins jeweils voneinander ab.

Die prosthetische oder Farbstoffgruppe ist aus vier Pyrrolringen aufgebaut, die durch vier Methingruppen miteinander verbunden sind. Sie gehört damit zu den Pyrrolfarbstoffen.

Die Biosynthese des Porphyrinrings geht, wie mit Isotopen nachgewiesen werden konnte, und zwar von D. Shemin und D. Rittenberg in Versuchen mit N^{15} -Glykokoll, vom Glykokoll aus. Jedoch kann auch Essigsäure als Ausgangsmaterial dienen, wie Shemin später zusammen mit Wittenberg zeigte (1951). Nach K. Lang entstehen bei der Biosynthese des Hämoglobins bzw. des Protoporphyrins als erste Produkte die Uroporphyrine: "Uroporphyrin III liefert dann durch Decarboxylierung Koproporphyrin III ... Koproporphyrin geht dann durch Decarboxylierung der Propionsäurereste in den Pyrrolringen A und B und nachfolgende Dehydrierung zu Vinylresten in das Protoporphyrin IX über, das als prosthetische Gruppe des Blutfarbstoffs nach Einführung von Eisen mit Globin zu Hämoglobin gekuppelt wird" (K. Lang, 1952).

Das Hämoglobin entsteht innerhalb des mesenchymalen Systems, in welchem die Erythroblasten es synthetisieren. Bekanntlich unterscheiden wir in der Fetalzeit eine mesoblastische, eine hepatolienale und eine medulläre Periode der Blutbildung. Beim Erwachsenen kennen wir normalerweise nur die Hb-Entstehung im Knochenmark. Nach F. Haurowitz (1935), dessen Angaben sich später voll bestätigt haben, müssen wir deshalb das Hämoglobin des Erwachsenen vom Hämoglobin des Embryos unterscheiden. Dieser Unterschied wurde wesentlich im Globin gefunden (Betke, White). Er erstreckt sich natürlich auf die O_2 -Affinität, jedoch auch auf die Alkalidenaturierung, den Aminosäuregehalt, die UV-Absorption, die Löslichkeit in Salzlösungen und die Kristallstruktur.

Wir müßten also für die Hämoglobin-Dynamik drei verschiedene Stoffwechsel, nämlich den Eisenstoffwechsel, den Porphyrinstoffwechsel und den Stoffwechsel, der zur Proteinsynthese führt, unterscheiden. Das wirksame Prinzip, das wir beim Hb-Aufbau finden, bestimmt zugleich den Aufbau des Myoglobins, der Zellhämie, des gelben Atmungsferments, der Cytochrome, der Katalase und der Peroxydasen. Sämtliche Häminproteide, unter welcher Gruppe man sie heute zusammenfaßt, unterliegen also dem gleichen Entstehungsprinzip, das jeweils spezifisch variiert wird. W. Stich spricht deshalb mit Recht von der wohl großartigsten Variation eines einzigen Wirkungsmechanismus, den die Natur an diesem wahrhaft umfassenden Beispiel vorführt (1957). Sie hält sich, wie man auch wohl sagen könnte, an die alte scholastische Regel: *principia praeter necessitatem non sunt multiplicanda*.

Bezogen auf die Rolle des Eisens läßt sich dieser Mechanismus wie folgt auseinanderlegen (nach H. Theorell, 1944):

1. Das Eisen bleibt zwei-wertig:
Hämoglobin und Myoglobin.
2. Valenzwechsel zwischen Ferro- und Ferri-Form:
Cytochrom.
3. Das Eisen bleibt drei-wertig:
Katalase, Peroxydase.

Das Myoglobin wurde lange mit dem Hämoglobin für identisch gehalten, doch sind Unterschiede, auf die zuerst H. Theorell (1932) hingewiesen hat, gegeben. Zwar besteht es wie das Hb aus Häm und Globin, es enthält wie das Hb 0,34% Eisen, doch differiert der Gehalt an Arginin und Cystin sowie an Lysin. Während das Blut 14 bis 17 g % Hb enthält, enthält der Muskel nur 1 bis 3 g % Mb, und auch in der O₂-Dissoziation und -Bindung weichen Hb und Mb voneinander ab.

Interessant ist, daß der Mb-Stoffwechsel vom Hb-Stoffwechsel ganz unabhängig ist und wesentlich langsamer vor sich geht als dieser. Das Experiment mit Fe⁵⁹ ergab beim Kaninchen eine Einlagerung in das Hb-Molekül innerhalb von 3 bis 5 Tagen, in das Mb-Molekül jedoch erst innerhalb von 15 bis 20 Tagen (A. Vanotti, 1946). Nur durch diese Unabhängigkeit erklärt sich ja auch, weshalb man bei Myopathien keine Anämie findet und bei Muskelhypertrophien keine Hb-Steigerung trotz augenfälliger Mb-Verminderung. Daraus folgt, daß das Myoglobin nur in der Muskelzelle auftritt und nicht in die Blutbahn überwechselt (W. Stich, 1957).

Die Funktion des Myoglobins darf in der eines "O₂-Reservoirs der Muskelzelle", wie W. Stich sich ausdrückt, gesehen werden. Hierbei ist es wohl Vermittler und Zwischenstation zwischen dem Sauerstoff anliefernden Hämoglobin und der Sauerstoff-Katalyse der Zellhämine.

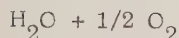
Heilmeyer weist darauf hin, daß bei aller Selbständigkeit des Mb-Stoffwechsels der Eisenbestand der Muskulatur in manchen Fällen alteriert wird, wenn eine Veränderung des Hb-Stoffwechsels erfolgt. So kann bei hochgradigem Hb-Mangel eventuell Mb-Eisen zur Hb-Synthese herangezogen werden. Andererseits können anoxämische Vorgänge sowohl den Hb- als auch den Mb-Neubau anregen, und Muskelzerfall oder rascher Muskelaufbau beeinflussen in jedem Fall den Eisenbestand des Körpers.

- c) Das Eisen der Oxydationsfermente ist ebenfalls in ein Porphyrin-ringsystem eingebaut. Es findet sich in einigen dieser Fermente, wie etwa mit 0,43% im Cytochrom c, viel reichlicher als im Hämoglobin. Die Rolle, die es in den Zelhäminen zu spielen hat, ist jedoch nicht mehr die des Transporters oder des Reservoirs, vielmehr nimmt das Eisen den Sauerstoff auf und bringt ihn mit dem Wasserstoff der diesen übertragenden Fermente zur Reaktion.

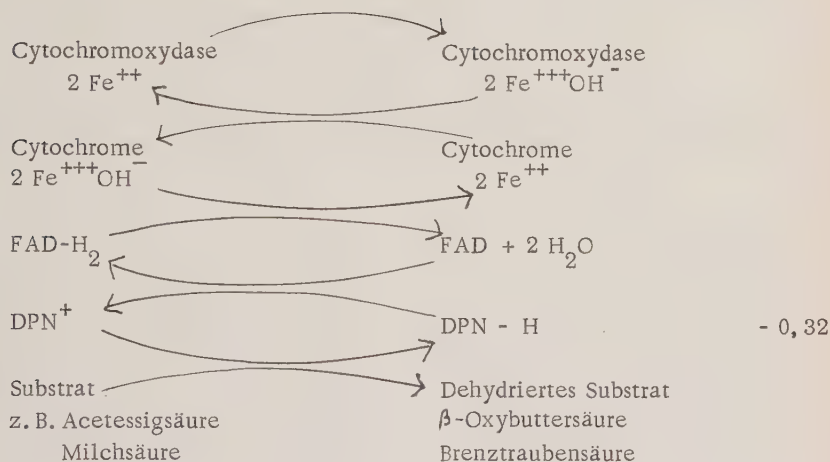
Der gesamte Stoffwechsel ist ja nichts anderes als der Weg, der lebenden Zelle und den Geweben Energie zuzuführen. Da das Leben von bestehenden Gleichgewichten abhängt, die also nicht in extremis verändert werden dürfen, will man nicht zugleich das Leben selbst auslöschen, erfolgt die Energiegewinnung nicht durch direkte Reaktion, sondern auf dem Umwege über verschiedene, ineinander verschlungene und wechselseitig voneinander abhängige Reduktions-Oxydationssysteme, die wiederum vielfältig voreinander gesichert und abgeschirmt sind (Vorstufen, Vorstufen von Vorstufen usw.). In diesen weiten Bogen des Stoffwechsels greift der Sauerstoff erst ein, wenn die Dehydrogenasen den Wasserstoff aus den Nährsubstraten abgespalten haben. Die Dehydrogenasen können den abgespaltenen Wasserstoff selbst nicht mit dem Sauerstoff zusammenbringen und auch nicht weitertransportieren. Diese Funktion übernehmen sog. gelbe Fermente, von denen wir mehrere kennen und die als prosthetische Gruppe Isoalloxazin enthalten (K. Lang, 1957). Von ihnen wichtig sind diejenigen gelben Fermente, die von den hydrierten Dehydrogenasen den Wasserstoff aufnehmen und mit dem Cytochrom c zusammenbringen.

An dieser Stelle greift das Warburgsche Atmungsferment ein, das nach D. Keilin auch Cytochromoxydase genannt wird. K. Lang spricht deshalb überhaupt vom "Warburg-Keilin-System" (1952). Es ist, wie er sich ausdrückt, "die Eintrittspforte des Sauerstoffs in den Stoffwechsel". Es enthält, ebenso wie die Cytochrome, Eisen, das von Fe^{++} zu Fe^{+++} wechseln kann, ist jedoch im Gegensatz zu den Cytochromen autooxydabel. Die Cytochromoxydase kann also die reduzierten Cytochrome wieder oxydieren, was diese selbst nicht vermögen. Damit ergibt sich eine Atmungskette, für die K. Lang ein sehr übersichtliches Schema angegeben hat (Fig. 1).

Fig.1: Die Atmungskette (nach K. Lang)



Redoxpotential Volt + 0,81



Aus diesem Schema geht zweierlei außerordentlich klar hervor. Einmal erhellt, mit welchen Kunstgriffen es die Natur versteht, unter Bedingungen zu oxydieren, unter welchen außerhalb des Organismus keinerlei Reaktion erfolgen würde, nämlich bei niedriger Temperatur, in neutraler Reaktion und in wässriger Lösung. Zum Zweiten kann man dem Schema entnehmen, daß die Atmungskette an entscheidender Stelle Eisen enthält und über dessen Valenzwechsel funktioniert. -

Da beim Warburg-Keilin-System das primäre Geschehen nicht die Atmung selbst ist, sondern die Oxydation des Fermenteisens von der Ferro- zur Ferri-form, können wir von einer "Eisenatmung" sprechen. Die Eisenatmung wird blockiert, wenn das Eisen blockiert wird, wie etwa bei der Kohlenoxydvergiftung, wo das Kohlenoxyd mit dem Fe^{++} , oder wie bei der Blausäurevergiftung, wo die HCN mit dem Fe^{+++} reagiert. Diese Beobachtung, daß nämlich die Zellatmung unter Kohlenoxyd sistiert, daß die derart herbeigeführte Hemmung jedoch reversibel ist, hat Warburg dazu geführt, mittels der Spektralanalyse das von ihm zunächst heuristisch postulierte Atmungsferment zu identifizieren, und zwar als ein Häminproteid (1926). Auch die Cytochrome sind Häminproteide, ihre Struktur ist jedoch äußerst empfindlich, so daß man

sie bei der Herauslösung aus der Zelle zerstört oder beschädigt. Ihr Aufbau ist deshalb, obgleich ihre Erforschung schon 1925 durch Keilin begann, noch immer nicht geklärt (K. Lang, 1957). Man weiß lediglich mehr über das waserlösliche Cytochrom c (H. Theorell).

Es enthält im Molekül 0,43% Eisen und 96 Aminosäurereste. Das Molekulargewicht beträgt 13 000. Nach einer neueren Arbeit von E. Beutler sind im Eisenmangelzustand sowohl Leber wie Niere an Cytochrom c verarmt. Die Fermentkonzentration war darüber hinaus relativ stärker erniedrigt als das Hämoglobin. Beutler schließt daraus, daß beim Eisenmangel in besonderem Maße auch die eisenhaltigen Gewebsfermente beeinträchtigt sind.

Es fehlt nicht an Versuchen, das Cytochrom, das besonders im Herzmuskel und im Gehirn angereichert ist, therapeutisch nutzbar zu machen. Klar hat es bei kardialer Dekompensation angewandt. In Amerika versuchte man es bei Hypoxämien, wie sie experimentell in der Unterdruckkammer zu erzeugen sind (Bakst), außerdem bei Schlafmittelvergiftungen (Steler, Ruff). Aus Deutschland liegen Berichte vor über eine günstige Wirkung des Cytochroms c bei Phanolormvergiftung (Boeckh) und im Hundeversuch (Feinen). Nach Lang, Beinert u. a. wird das injizierte Cytochrom im Organismus nicht gespeichert und größtenteils unverändert im Harn ausgeschieden. -

Eisen ist weiter enthalten in den auf Wasserstoffperoxyd einwirkenden Enzymen, die man bei der Pflanze Hydroperoxydasen, beim Tier Katalasen nennt. Ihre Aufgabe besteht darin, den Sauerstoff des H_2O_2 auf einen Sauerstoffakzeptor zu übertragen. Die Peroxydasen enthalten 0,06 bis 0,12% Eisen, die Katalasen rund 0,09% (Lemberg und Legge, 1949). Dieses Fermenteisen wird von den Organen zäh festgehalten und ist nur außerordentlich schwer zu mobilisieren. Für die "Atmungskette" hat es freilich eine bedeutende Funktion. Das Endprodukt der Zellatmung ist H_2O , und hier greifen die Peroxydasen resp. Katalasen an und übertragen den Sauerstoff weiter auf Nahrungssubstrate. Das Eisen liegt hier in dreiwertiger Form vor und erleidet bei seiner Tätigkeit keinen Valenzwechsel.

Peroxydasen finden sich auch beim Säugetier. So enthalten die Leukozyten die grünliche Verdoperoxydase. Ihre Aufgabe wird in der Entgiftung von Toxinen gesehen (K. Agner).

) Das Depoteisen ist an hochmolekulare Proteine gekoppelt, und zwar entweder als Ferritin, in welcher Form es verhältnismäßig leicht mobilisierbar ist, oder als Hämosiderin, das als die beständigere Form anzusehen ist. Die Hauptlagerungsstätten für das Depoteisen sind Milz und Leber, doch hat auch das Knochenmark die Möglichkeit, Eisen zu speichern, während die Muskulatur völlig ausscheidet.

Das Eisen ist dreiwertig und in das Ferritin so eingebaut, daß es keine Ionenreaktion gibt. Man nimmt an, daß der Eisengehalt des Ferritins schwankt, und zwar zwischen 17 und 24%.

Haben wir in den Abschnitten a) bis c) die Formen des "Funktionseisens" besprochen, so befaßten wir uns damit zugleich mit dem Zelleisen. Mit dem Depoteisen begegnet uns das Eisen in den Geweben, und zwar mit dem Ferritin als "eine jederzeit verfügbare Vorratsform" (Heilmeyer und Weissbecker, 1957). Entzieht man dem Ferritin das Eisen, erhält man einen farblosen Eiweißkörper, das Apoferritin. Das Apoferritin hat ein Molekulargewicht von 460 000 und wandert, ohne ein Globulin zu sein, bei der Elektrophorese mit der Geschwindigkeit der alpha-Globuline.

"Das Ferritin nimmt jedoch über seine Depoteisenfunktion hinausgehend eine besondere Stellung ein, als es auch bei der Eisenresorption aus dem Magen-Darm-Trakt wie bei der Eisenübertragung von der Mutter zum Kind und bei bestimmten Krankheitszuständen entscheidend mitwirkt" (Wöhler, 1957). Über diese spezielle Aufgabe des Ferritins wird in dem Abschnitt über die Regulation des Eisenstoffwechsels noch zu sprechen sein.

Das Hämosiderin ist eisenreicher (29-35% nach Asher), doch eiweißärmer, es kommt vor allem in den an Retikuloendothelien reichen Organen, wie Leber, Milz und Knochenmark, vor. Interessant ist, daß exogen zugeführtes Eisen augenscheinlich zunächst stets als Hämosiderin abgelagert wird, doch bleibt die spätere Umwandlung in Ferritin möglich (Heilmeyer). Der chemische Aufbau des Hämosiderins ist noch umstritten. Hueck (1912) und Cberndorfer (1921) haben angenommen, es liege überhaupt keine feste chemische Bindung vor, da sich ja durch HCl das gesamte histochemisch nachweisbare Eisen aus den Organen extrahieren läßt. Doch ist man durch Resultate der Papierelektrophorese wieder von dieser Auffassung abgekommen (Hörstebroek, Schlepper, Schümmelfeder, 1953). Schwietzer hat nach Prüfung der Beziehungen zwischen Ferritin und Hämosiderin das letztere auf eine Alterung des Ferrioxhydrogels

bezogen bei vorhandenem ungenügenden Eiweißschutz. Ferritin wird demgegenüber als ein Reserveeisen in Zellschutzform angesehen. Andererseits hält man das Siderin für ein Polymerisationsprodukt des Ferritins.

e) Das Serumeisen wurde von Fontès und Thivolle 1925 zum ersten Male nachgewiesen und vor allem von Barkan bearbeitet. Es ist "das zirkulierende Plasmaeisen", also dasjenige Bluteisen, das nicht an Hämoglobin gebunden ist. Das Eisen ist im Plasma an ein Eiweiß gebunden, das im Globulin-Feld bei der Elektrophorese wandert, ohne daß damit der Globulin-Charakter wirklich festgestellt wäre. Das Molekulargewicht dieses Eiweißes ist verhältnismäßig niedrig, es liegt bei 90 000. Von Laurell und Ingelmann wurde es rein dargestellt und Transferrin genannt (sie gaben das Molekulargewicht mit 88 000 an).

4. Der Eisenbestand des Menschen

Ein Überblick über das Vorkommen des Eisens in den verschiedenen Organen zeigt, daß es mit seinem größten Bestand im Blut enthalten ist. Der Mensch hat etwa 900 g Hämoglobin, und da das Hämoglobin, wie bereits besprochen wurde, zu 0,34% Eisen enthält, sind im Blut rund 3 g Eisen gegeben. Für das Knochenmark kann man noch weitere 250 mg Eisen annehmen, so daß insgesamt 3,25 Hb-Eisen vorhanden sein dürften (Heilmeyer und Weissbecker).

Das Myoglobin läßt sich mit 180 g errechnen, wenn man 30 kg Muskulatur für den erwachsenen Menschen bei 0,6% Mb-Gehalt unterstellt. Das entspricht etwa 0,6 g Mb-Eisen.

Das Eisen der Zellhämine ist naturgemäß weitaus schwieriger zu schätzen. Nach einer Umrechnung der Resultate des Hundes auf den Menschen kommt man zu einem Wert von 700 bis 800 mg (Heilmeyer und Weissbecker). Nach gleichem Verfahren hat man das Depoteisen für den Menschen berechnet und 900 bis 1200 mg gefunden. Da 1 g Depoteisen genügt, um das Hämoglobin für 2 l Blut aufzubauen, der Mensch aber einen größeren Blutverlust als 2 l kaum übersteht, "so scheint das Depoteisen gerade ausreichend, um den größtmöglichen akuten Blutverlust zu ersetzen" (Heilmeyer und Weissbecker).

Tab.1: Der Eisenbestand des Menschen (Nach D. L. Drabkin)

Verbindung	Bestand in g	Eisen in g	Prozentsatz des Gesamteisenbestandes
Hämoglobin	900	3,1	73
Myoglobin	40	0,14	3,3
Cytochrom	0,8	0,0034	0,08
Katalase	5,0	0,0045	0,11
Siderophilin	7,5	0,003	0,07
Ferritin	3,0	0,69	16,4
Nicht erfaßt		0,3	7,1

Fassen wir die Einzeldaten zusammen, ergibt sich ein Gesamteisenbestand des Menschen von etwa 5 g (F. Wöhler, 1957) oder 4 bis 5 g (B. Vahlquist, 1950). Gelegentlich werden auch 5,5 g angegeben (R. Engel), ja sogar 6 g (B. Jasinski und C. Roth).

Nächst dem Blut sind Milz und Leber die eisenreichsten Organe. Danach folgen in der Reihenfolge des mittleren Eisengehaltes: Herz, Lunge, Magen, Niere, Nebenniere, Gehirn, Darm, Lymphdrüsen, Thymus, Pancreas, Schilddrüsen, Muskulatur, Hoden, Uterus, Haut, Hypophyse und Blase (Heilmeyer und Weissbecker).

5. Der Eisenstoffwechsel und seine Regulation

Das Problem des Eisenstoffwechsels ist seit je Gegenstand konträrer Auffassungen gewesen. Ursprünglich hielt man, blättert man in Lehrbüchern der Jahrhundertwende, die Resorption des Eisens für einen leicht erklärbaren Prozeß. Die prompte Wirkung von Blandschen Pillen, von Eisenchlorid usw. bei Chlorose, nachmeßbar an der Zunahme des Hämoglobins und der Erythrozyten, ließen keinen Zweifel daran aufkommen, daß das Eisen durch die Schleimhaut des Verdauungskanals aufgenommen würde. Es erregte deshalb größtes

Aufsehen, als man endlich daran ging, durch chemische Untersuchungen die Resorbierbarkeit des Eisens zu prüfen - mit dem Ergebnis, daß sich dabei keinerlei Vermehrung der Ausscheidung des Eisens feststellen ließ, und daß man nicht einmal nachweisen konnte, daß etwas von dem zugeführten Eisen überhaupt aus dem Darm verschwand. Die Verhältnisse der Eisenaufnahme und -ausscheidung wurden nur langsam und sehr schrittweise aufgeklärt. Der Einsatz des radioaktiven Eisens, des Fe^{59} , hat eine ganze Reihe neuer Erkenntnisse gebracht. Indes sind nach wie vor einige sehr wichtige Fragen des Eisenstoffwechsels nicht endgültig beantwortet.

Von Hahn und dann vor allem von Granick (1946) ist eine Vorstellung entwickelt worden, die die ursprüngliche Heilmeyersche Konzeption weiter ausbaute, wonach der Eisenstoffwechsel nicht durch eine Variation der Eisenausscheidung, sondern vielmehr durch eine Variation der Regulationsgröße bestimmt wird (Heilmeyer u. Mitarbeiter, Lintzel u. a., nachgeprüft von Moore, Hahn u. a.). Granick meinte, den Mechanismus in der Funktion des Darmwand-Ferritins gefunden zu haben. Auf Grund von Versuchen an Meer-schweinchen nahm er an, daß sich die Mukosazelle bei Eisenangebot mit Ferritin füllt und bei vollständiger Sättigung jede weitere Eisenaufnahme sperrt ("mucosal block"). Erst wenn weiteres Eisen nicht mehr angeboten würde, käme es zu einer Eisenabgabe an den Organismus. Der intermediäre Eisenstoffwechsel würde sich demnach selbst regulieren, und zwar nach Maßgabe des Angebots, nicht nach Maßgabe des Bedarfs. Durch diese höchst sinnvolle Einrichtung soll der Organismus gegen jede Eisenüberschwemmung geschützt sein, und der periodische Eisenzufluß aus dem Magen-Darm-Trakt würde auf diese Weise in einen kontinuierlichen Abstrom an das Plasma verwandelt.

Diese Theorie hat, seit sie aufgestellt wurde, aber sehr schnell allgemeine Billigung gefunden, nicht zuletzt, weil sie eine sehr logische Erklärung vieler Eigentümlichkeiten des Eisenstoffwechsels bietet. Hemmeler äußerte sofort Bedenken und kritisierte vor allem, daß Granick sich auf eine viel zu geringe Zahl von Tierversuchen für eine so weitreichende Theorie stützte: lediglich 10 Tiere, von denen an jedem Tag eines getötet wurde, so daß der ganze Versuch nur über 10 Tage lief. Die Ferritinbestimmung war außerdem recht primitiv, da sie lediglich in der Auszählung der Ferritin-Kristalle bestehen konnte, denn die exakte Ferritinbestimmung durch Keiderling und Wöhler wurde erst später ausgearbeitet und stand Granick noch nicht zur Verfügung.

Als man mit den neuen Methoden, auch mit dem Fe⁵⁹, daran ging, die Granickschen Resultate zu überprüfen, kam man zu einem anderen Ergebnis. Man fand nämlich, daß die Ferritinkonzentration im Dünndarm mit der in den Organen parallel geht, d. h. je höher die Konzentration im Dünndarm ist, umso mehr Eisen wird resorbiert. Wöhler stellte eindeutig fest, daß "physiologischerweise eine Vermehrung des Ferritins in der Mukosazelle gleichbedeutend mit einer vermehrten Eisenaufnahme des Organismus ist". Das dürfte bedeuten, "daß nicht ein Mukosablock die weitere Aufnahme von Eisen verhindert, sondern eine noch unbekannte Regulation der Eisenaufnahme vorhanden" zu sein scheint. In jedem Falle spielt dabei das Ferritin eine maßgebliche Rolle, denn: wurde viel Eisen aufgenommen, so fand sich auch viel Ferritin. Freilich ergab sich bei den neuesten Untersuchungen noch ein bislang übersehener Tatbestand: in den Dünndarmzotten war nicht nur Ferritin vorhanden, sondern auch Hämosiderin, und dieses Hämosiderin nahm ebenfalls mit gesteigerter Eisenzufuhr deutlich zu. Wöhler und Mitarbeiter wollen daraus schließen, daß ein Zusammenhang besteht zwischen der Funktion des Ferritins in der Mukosa und der Speicherung im Interstitium, und zwar im Sinne eines Funktionskreises. Die nachstehenden Figuren verdeutlichen diese Vorstellung.

Fig. 2: Schema von Granick (Nach K. Lang)

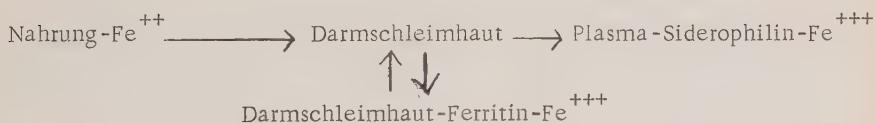


Fig.3: Schema von Wöhler

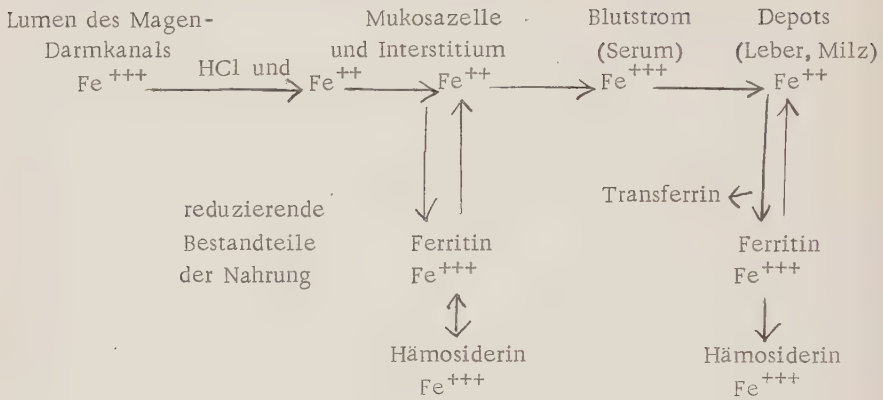
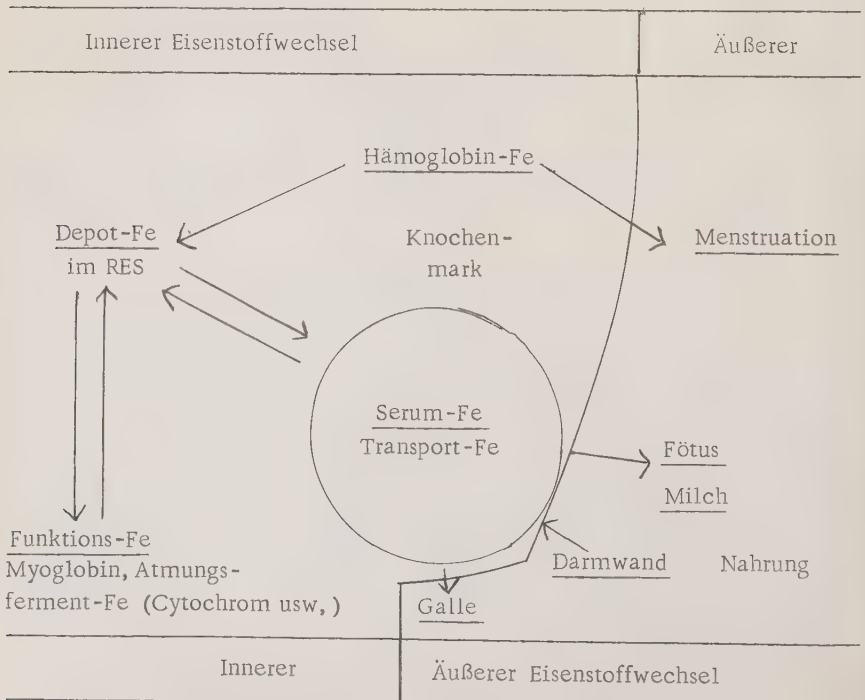


Fig.4: Schema des Eisenstoffwechsels (nach B. Vahlquist)



6. Der physiologische und der pathologische Eisenverlust des Menschen und der Eisenbedarf

Der Organismus geht mit dem für ihn so wichtigen Eisen außerordentlich häus-
halterisch um, wie B. Vahlquist sich ausdrückt. Das liegt vor allem daran,
daß er offenkundig keine rechte Fähigkeit hat, Eisen auszuschcheiden. Seit den
Bilanzversuchen Lintzels weiß man, daß die Eisenausscheidung mit den Exkre-
ten als sehr gering anzusehen ist und daß sie auf ein Minimum absinkt, wenn
man die Eisenzufuhr drosselt. "Die neuen Ergebnisse des Studiums der Eisen-
ausscheidung zeigen übereinstimmend, daß diese nur minimale Beträge um-
faßt, und daß das einmal vom Organismus aufgenommene Eisen zäh festge-
halten wird" (Heilmeyer, 1957).

Geringfügig sind natürlich auch die Eisenverluste, die mit den Haaren, den
Nägeln und den Hautabschilferungen erfolgen. Der betreffende Eisenwert ist
in gamma zu messen, man kann ihn also praktisch ganz außer acht lassen.
Hohe Eisenverluste mit dem Schweiß, die Mitchell und Hamilton fanden,
konnten bei Nachprüfung nicht bestätigt werden (Heilmeyer, loc. cit.).

Etwas anders liegen die Verhältnisse freilich für die Frau. "Im geschlechts-
reifen Alter ist die Eisenbilanz bei der Frau immer labil", schreibt Finkbei-
ner. Heilmeyer hat mehrfach darauf hingewiesen. "daß die Frau, im Gegen-
satz zum Mann, einen viel höheren Eisenbedarf hat, bedingt durch die man-
nigfachen Eisenverluste durch Menstruation, Geburt, Wochenbett und Lakta-
tion" (1956). Sehr ernst beurteilen, auf Grund von Belastungsversuchen, Ja-
sinski und Roth in ihrer Monographie über die larvierte Eisenmangelkrankheit
diese Tatsache: sie glauben, "bewiesen zu haben, daß die immer noch ak-
tuelle Tendenz, die leichte Anämie der Frau als einen physiologischen Zu-
stand zu deuten, irreführend ist": "Hinter der scheinbar bedeutungslosen An-
ämie verbirgt sich in Wirklichkeit ein ausgesprochener Eisenmangel der Orga-
ne und Gewebe, der allein für das Zustandekommen des klinischen Bildes der
Eisenmangelkrankheit von ausschlaggebender Bedeutung ist".

Heilmeyer gibt an, daß der Blutverlust durch die Menstruation, etwa 20 bis
100 ccm, einem Eisenausfall von 10 bis 50 mg entsprechen dürfte. Man könn-
te auch sagen, daß der Eisenverlust der Frau pro Tag etwa 1 mg entspräche.
Andere Autoren, wie Rath, Caton, Reid, Finch und Conroy (1950), nehmen
an, mit der Menstruation gingen der Frau im Jahr 600 mg Eisen verloren, sie

würden also 2 mg pro Tag berechnen. Damit kann zwar keine Anämie hervorgerufen werden, doch genügt ja eine kleine Verschiebung ins Pathologische, wie sie als Zyklusstörung nur allzu leicht eintritt, und der Eisenverlust ist gleichsam unbemerkt so angewachsen, daß der Körper ihn aus den Depots und mit der täglichen Zufuhr nicht mehr ausgleichen kann.

Schwer ins Gewicht fällt sodann die Schwangerschaft. Bekannt ist Grams Formulierung von der "physiologischen Schwangerschaftsanämie". Nach früheren Berechnungen von Fullerton und neueren von Caton nimmt die normale Gravidität der Frau rund 800 bis 1000 mg Eisen fort. Diese hohen Werte kommen dadurch zustande, daß der Fet etwa 400 mg erhält, die gleiche Menge wird für den Blutverlust bei der Geburt benötigt, weitere 200 mg endlich soll die Laktation erfordern. Heilmeyer gibt für die normale Geburt etwas niedrigere Werte an, kommt jedoch ebenfalls auf 600 mg. Während nun der Eisenverlust durch die Menstruation in kleinen Mengen und in Abständen erfolgt, bedeutet die Schwangerschaft eine recht massive Belastung, die die Frau akut trifft und die normale Eisenzufuhr übersteigt, so daß die Depots mobilisiert werden müssen.

Diese Daten haben zu mannigfachen Berechnungen für den Eisenbedarf des Menschen Anlaß gegeben. Man muß dabei in Rechnung stellen, daß der wachsende Organismus einen höheren Bedarf hat als der des Erwachsenen. Für die Frau darf man, mit Heilmeyer, einen drei- bis viermal so hohen Bedarf annehmen als für den Mann. Für die Frau hat man bis zum Klimakterium rund 15 g veranschlagt, unter Einschluß von 4 Schwangerschaften, für den Mann bis zum Ende seines Wachstums auf rund 4 g. Heath und Patek haben den Gesamteisenbedarf des Mannes mit rund 3,2 g, den der Frau mit 12,2 g (bis zum 26. Lebensjahr) errechnet.

Hierbei handelt es sich um absolute Werte, nicht um die der Nahrung. Die Nahrungseisenwerte müssen selbstverständlich höher liegen, da das Eisen der Nahrung nur zu einem geringen Prozentsatz, verschieden übrigens nach den Nahrungsmitteln (nach Grosse-Brockhoff liegt die Rindsleber am höchsten, dann folgen absteigend Rindfleisch, Weizen und Spinat), ausgenutzt wird.

F. Eichholtz gibt in seinem Lehrbuch den täglichen Bedarf des erwachsenen Menschen mit 15 mg an. Grosse-Brockhoff nennt 1-5 mg als ausreichend. Nach Schlaphoff und Johnston liegt der tägliche Eisenbedarf von Kindern zwischen 7 und 11 Jahren bei 2 bis 4 mg, für Mädchen nach Eintritt der Menarche, im Alter zwischen 13 und 14 Jahren, bei 12 bis 13 mg (zitiert nach Heilmeyer, 1957).

II. ZUR PATHOLOGIE DES EISENSTOFFWECHSELS

7. Die Eisenablagerung in den Zellen und Geweben.

Das Eisen im Alter

Bei der Eisenablagerung, der Siderose, unterscheidet man nach Giese solche endogener, exogener und die unbekannter Genese. Die endogenen Siderosen weisen Eisen aus, das im Körper bereits vorhanden war, wie es etwa bei eisenhaltigem Pigment im Bereich alter Hämatome der Fall ist. Auch bei chronischem Hunger abgebaute Muskulatur kann zu Eisenablagerungen im Gewebe führen (Giese, 1944, Overzier, 1947). Die exogenen Siderosen bieten Eisen, das einwandfrei von außerhalb des Körpers stammt, zum Beispiel bei Sidero-koniosen in der Lunge oder nach Eisenzufuhr. Die Gruppe der Siderosen unklarer Genese ist daneben nicht klein.

Sie beginnt mit dem sog. "autochthonen Gehirneisen", worunter Spatz das teils in feingranulär gespeicherter, teils in diffus verteilter Form im Palladium und in der substantia nigra vorliegende Eisen versteht. Es findet sich auch noch in anderen Hirnabschnitten, so daß die Gehirnteile sich durch ihren Eisengehalt signifikant unterscheiden. (Nach Tingey, 1937, enthalten 100 g Corpus striatum 55,5 mg, 100 g Hirnrinde dagegen nur 22,6 mg, die weiße Substanz sogar nur 12,6 mg Eisen.)

Dieses autochthone Gehirneisen vermehrt sich bei verschiedenen Krankheiten deutlich, so daß man beispielsweise bei der Hallervorden-Spatzchen Krankheit an eine erblich bedingte Störung des intracerebralen Eisenstoffwechsels gedacht hat. Auch für die Paralyse ist die Eisenablagerung ein pathognostischer Befund (Peters, 1952). Hayashi hatte bereits 1913 festgestellt, daß es sich dabei weder um Blutzerfallseisen handelt noch um das physiologischerweise im Gehirn vorhandene Eisen. Volland konnte nachweisen, daß bei der Paralyse eine Senkung des Serumeisenspiegels festzustellen ist.

Auch die Hämochromatose gehört hierher, wenn man berücksichtigt, "daß - bei fehlendem Blutabbau - die Fe-Ablagerung größer ist als durch Zerfall eisenhaltigen Materials erklärt werden könnte" (A. Goebel, 1955). Die Frage der Eisenablagerungen ist von großer Bedeutung. Viele Eisenablagerungen sind

reversibel, einige scheinen es nicht zu sein. Nach Bürger und Rechenberger sinkt mit zunehmendem Alter der Serumeiweißspiegel, während das Depot-eisen sich vermehrt, besonders in der Leber. Das Eisen wird dann, wie es bei Max Bürger heißt, immer mehr aus einem Baustoff zum Schlackenstoff: "Mit der Einschränkung der Dynamik aller Stoffwechselprozesse mit zunehmendem Alter läßt auch die Intensität des Eisenstoffwechsels nach"!

Diese Eisenablagerungen im Alter dürften als sekundäre Vorgänge zu deuten sein. Man kann wohl annehmen, daß es sich um Folgeerscheinungen des Alterns selbst handelt, das hierfür den primären Prozeß darstellt. Wie immer man den Aufbau und die "Biorheuse" (M. Bürger) des Plasmas betrachtet und deutet, man wird die Veränderungen des Kolloids dabei zugrunde legen müssen, die sie mit der Zeit erleiden und die man als "Hysteresis" bezeichnet. Nach Marinesco, Rouzicka, Lumière u. a. findet im Kolloid eine allmähliche Dehydratation statt, die zu einer Zunahme der Viskosität und damit einer Kondensation des ganzen Systems führt. Der Wasserverlust zeigt sich an den menschlichen Rippenknorpeln bereits im 2. Jahrzehnt (M. Bürger). - "Vivere enim nostrum siccescere est", heißt es ja schon bei G. Baglivi (1703). -

Auch nach der neuen Auffassung von Frey-Wyssling, der sog. Haftpunkttheorie (1955), - "dieses ungemein anschauliche, wenn auch keineswegs verifizierte Modell einer Plasmastruktur" (K. Zeiger), - wird das Protoplasma als ein Proteingel gesehen, dessen corpuskulär disperse Teilchen als ein Flecht- oder Maschenwerk zusammengebaut sind, in dessen weiten Maschen sich Wasser eingelagert findet. Dieses System wird durch das Altern dehydratiert und verfestigt. In den langsam erstarrenden Substraten lagern sich dann Schlacken ab: teilweise können wir sie, wie den Greisenbogen der Hornhaut (oder die Ochronose der Alkaptonuriker), mit bloßem Auge sehen.

Es ist die Frage, ob Aderlässe mit Reinfusion des Plasmas dieses Eisen wieder mobilisieren könnten und ob eine solche Maßnahme die biologische Oxydation wieder neu anfachen würde. Eine Eisenzufuhr von außen, wegen des sinkenden Serumeisenspiegels, würde zweifellos nichts nutzen, sondern die Gefahr der Hämosiderose oder einer Bilirubin-Exkretionsstörung heraufbeschwören.

8. Der Eisenstoffwechsel bei der Hämochromatose.

Die Häm siderosen

Die Hämochromatose ist durch die Symptomentrias Pigmentcirrhose der Leber, Melanodermie und Diabetes mellitus ausgezeichnet. Sie wurde wohl zum ersten Male von Troisier (1871) erkannt und beschrieben und verdankt ihren Namen von Recklinghausen (1889). Anschütz hat zehn Jahre später die Vermutung ausgesprochen, das hierbei in extremem Maße aufgespeicherte Eisen stamme nicht nur aus dem Hämoglobin, die Bezeichnung "Hämochromatose" sei also nicht voll gerechtfertigt. In der Tat sind sowohl im französischen Schrifttum ("diabète broncé", P. Marie, 1895) als auch im deutschen ("Eisengicht", Eppinger, 1937, "Rückstauungssiderose", Oebike, 1950) andere Namen vorgeschlagen worden. "Da aber nach wie vor keine völlige Klarheit über Ätiologie und Pathogenese der Hämochromatose herrscht, erscheint die Prägung eines neuen Namens vorerst wenig sinnvoll", wie sich J. Lange in einer neueren Arbeit äußert. Bei der Hämochromatose ist der Eisenbestand des Körpers bis zum 10fachen des Normalen erhöht (Granick, 1949). Daraus wird gefolgert, daß es sich nicht lediglich um eine Verschiebung im intermediären Stoffwechsel handeln kann. Im Gegensatz etwa zu den Eisenablagerungen im Alter findet sich das Eisen nicht nur in den inneren Organen erhöht, gleichzeitig ist auch das Serumeisen erheblich gesteigert (Heilmeyer und Plötner, 1937, Büchmann und Schenz, 1948). Außerdem ist die Urineisenausscheidung größer als normal (Wishinsky, Morczek, J. Lange). Die Eisenüberschwemmung des Organismus hat, wie auch Versuche mit Radioeisen ergeben haben, ihre Ursache in einer Lähmung der physiologischen Einfuhrsperre. Wie diese zustandekommt, ob durch Enzymausfall, wie neuerdings erörtert wurde (J. Lange), ist noch nicht geklärt.

Die Krankheit galt bis vor kurzem als prognostisch infaust. "Bei der unklaren Genese ist nur eine symptomatische Behandlung möglich" (N. Henning, 1952). Auf Anregung Granicks hat man dann versucht, den Eisenüberschuß durch eine systematische Aderlaßbehandlung abzuschöpfen. Beyers und Gitlow wiesen nach, daß in der Tat bei einem derartigen Vorgehen die Eisenbilanz bald negativ wird, was den Körper zwingt, die abgelagerten Eisenmengen zu mobilisieren. Davis und Arrowsmith brachten eine erste Auswertung von insgesamt 25 Fällen (1953). Dabei wurden Aderlässe bis zu insgesamt 96,4 l Blut durchgeführt. Die therapeutischen Resultate sind sehr eindrucksvoll, auch wenn zur Zeit - bei dem an sich nur langsam fortschreitenden Leiden - noch nicht mit Sicherheit

gesagt werden kann, ob dadurch die Prognose wesentlich geändert wird.

Ein interessantes Ergebnis für die Pathophysiologie und Physiologie des Eisenstoffwechsels besteht in jedem Fall in der Erkenntnis, daß das gerart abgelagerte Eisen, die Hämosiderin-Form, wieder mobilisiert werden kann.

Neben dieser idiopathischen Form einer krankhaften Eisenüberschwemmung und -ablagerung sind noch sekundäre Hämosiderosen zu berücksichtigen. Wichtig war die Beobachtung, daß nach wiederholten Bluttransfusionen sowohl eine Hypersiderämie als auch eine Hämosiderose, vorwiegend der Milz, auftreten kann (Masshoff, 1943). Seit dieser ersten Beobachtung haben sich die Verhältnisse verständlicherweise noch erheblich kompliziert. Damals gab es noch keinen ausgebauten Blutspendedienst, und die Transfusionen wurden meist bei akuten Hämorrhagien, also weitgehend aus chirurgischer Indikation, eingesetzt. Inzwischen erlaubt es die Einrichtung eines ausgedehnten Blutspendedienstes, Transfusionen auch bei vielen inneren Krankheiten anzuwenden, auch bei den Panmyelopathien, den Leukosen und den therapieresistenten Anämien. Damit verbindet sich die "hemachromatosis brought on by a large number of transfusions" (Granick, 1949) noch mit den Eigentümlichkeiten und besonderen Verhältnissen der Grundkrankheiten (Volland und Pribilla, Neuhold). Die Ablagerungen dieser "exogenen Hämochromatosen" unterscheiden sich dabei durchaus von denen der echten Form, denn sie sparen meist die Haut und die Hautdrüsen aus, außerdem fehlt der Diabetes.

Es ist sicher, daß auch die moderne Eisenmedikation in gleicher Weise Hämosiderosen erzeugen kann. Angesichts der Unfähigkeit des Körpers, Eisen in nennenswerter Menge auszuschcheiden, muß eine massierte Eisenzufuhr derartige Ablagerungen herbeiführen.

Ein eigener Fall von langdauernder Eisenzufuhr (in einem Multivitaminpräparat) wies übrigens eine deutliche Verfärbung der Haut auf.

9. Der larvierte Eisenmangel

Bereits Sahli fiel auf, daß es Patienten gibt, die mit ihrem Hämoglobin innerhalb der Norm liegen, jedoch Symptome allgemeiner Art aufweisen, wie sie für Anämie charakteristisch sind. Sahli sprach damals von "larvierten

Chlorosen" (Dubnikoff, 1908). Wiewohl seine Beobachtungen in der Arbeit Dubnikoffs durch 30 Krankengeschichten belegt waren, wurden sie vergessen, und erst 1934 hat Waldenström den Begriff des larvierten Eisenmangels in das klinische Denken einführen können. Im Jahre 1946 haben dann Rothlin und Undritz ihre Erfahrungen mit der experimentellen Erzeugung einer larvierten Eisenmangelkrankheit an der Ratte publiziert, und 1954 wurde dieses Thema von Jasinski und Roth zum Gegenstand einer Monographie gemacht.

Für den larvierten Eisenmangel gibt es zwei große und typische Gruppen von Patienten. Die erste stellen die Frauen, insbesondere in der Gravidität. Gold-eck fand in Hamburg bei 50% der untersuchten Schwangeren eine larvierte Si-deropenie, Enncker bei seinen Graviden in 40%, Jung in 60%, Jasinski in 36%, Finkbeiner endlich fand in 20% eine ausgeprägte hypochrome Anämie, in 75% eine larvierte Sideropenie, jedoch nur ganze 5% mit normalen Werten (1954).

Der larvierte Eisenmangel ist für Schwangere in mehr als einer Hinsicht be-denklich. Bei sinkenden Hb-Werten verlängert sich die Geburtszeit, bei Wer-ten unter 65,5 Hb (= 11 g%) verlängert sie sich um 25%, bei Multiparen um 20% (Ziliacus und Pukinen). Zum anderen gerät die Frucht in Gefahr, denn das Eisendepot für das Neugeborene wird erst in den letzten Wochen angelegt und muß durch die Muttermilch, die doppelt soviel Eisen wie Kuhmilch ent-hält, ergänzt werden (Albers).

Zur zweiten großen Gruppe gehören die Dauerblutspender. Goldeck, Remy und Krüger stellten an der Eppendorfer Blutbank fest, daß etwa die Hälfte der Dauerblutspender einen larvierten Eisenmangel aufwies. Die gleichen Verhält-nisse fanden sich an der Bremer Blutbank (Remy und Zöckler, 1956). Weitere Beobachtungen von Möller, Heinrich, Wachsmuth und Lutzeyer sowie von Hol-länder haben diese Befunde bekräftigt. Endlich haben an einem großen Beob-achtungsgut des Frankfurter Blutspendedienstes Spielmann, Gathof und Kopp feststellen können, daß von 350 Dauerspendern, darunter 100 Kontrollperso-nen, die nicht gespendet hatten, 80% bei normalem Hb-Wert eine Sidero-penie aufwiesen; wobei es sich dann stets um solche Spender handelte, die mindestens 3 Jahre lang 6 bis 8 mal jährlich 400 bis 500 ccm Blut gespendet hatten (1958). Außerdem zeigt sich immer wieder einmal, daß Patienten, die über Allgemeinbeschwerden klagen und deshalb häufig infolge Versagens der klinischen Routineuntersuchungen zur "vegetativen Dystonie" gerechnet werden, bei Bestimmung des Serumeisens eine Sideropenie aufweisen (u. a. H. Krause, 1958).

10. Die Eisenmangelkrankheiten des Menschen

Nach Victor Schilling gibt es ein spezifisches Erythrozytenblutbild für irgendeine Krankheit nicht, und "sämtliche Anämien gehen direkt ineinander über, entwickeln sich in gleicher Weise und können gleiche Gradstufen erreichen". Er stellt weiter fest: "Eine allgemeingültige Einteilung der Anämien stößt immer wieder auf Schwierigkeiten, obwohl eine starke Annäherung der verschiedenen Schulen zu bemerken ist." Die frühere Einteilung in primäre und sekundäre Anämien lehnt Schilling ab: "Jede Anämie ist sekundär." Er schlägt stattdessen vor, von Begleitanämien und Anämien mit eigener klinischer Bedeutung zu sprechen. Zur letzten Gruppe rechnet er nach den Verlustanämien auch die Eisenmangelanämien.

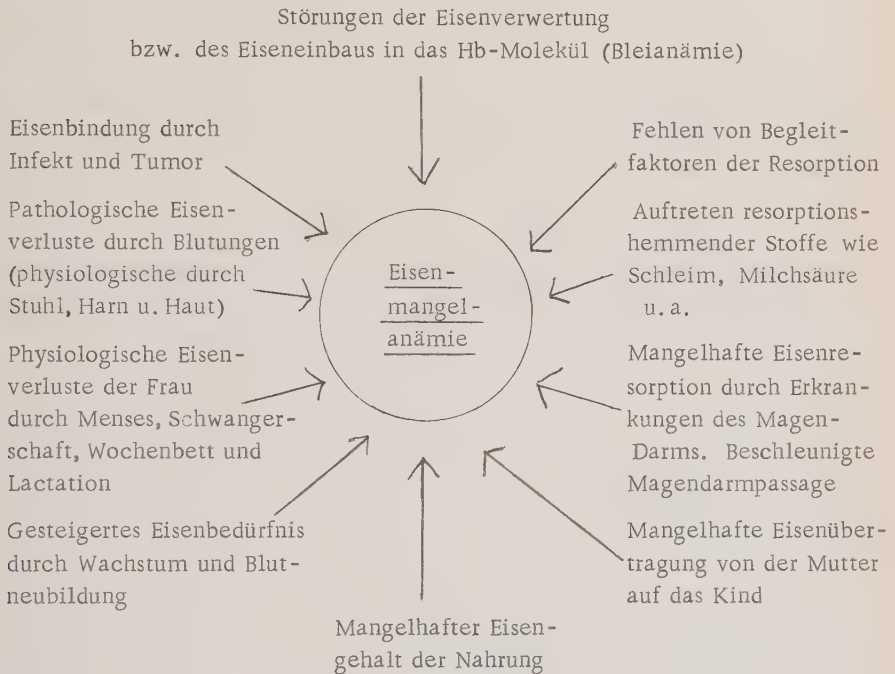
L. Salomonssen betont dagegen die Notwendigkeit, an die Ursachen zu denken, die zu einer Anämie führen können, um von dieser Grundlage her zu einer Einteilung der Anämien zu kommen. Da Anämien hervorgerufen werden können a) durch direkten Blutverlust, b) Mangel an Baumaterial, c) durch herabgesetzte Erythrozytenbildung und d) durch vermehrte Erythrozytenzerstörung, unterscheidet er folgende Kategorien der Anämie:

- I. posthämorrhagische Anämien,
- II. Eisenmangelanämien,
- III. hyporegeneratorische Anämien,
- IV. hämolytische Anämien.

Dabei bestätigen sich durchaus die zitierten Worte Schillings, denn die Gruppen I und II von Salomonssen gehen ineinander über, weil ja jeder Blutverlust auch Eisenverlust bedeutet. Sowohl die chronische als auch die akute Blutung führen demgemäß zu einer Sideropenie. Heilmeyer gibt eine graphische Darstellung der Werte nach akuter Ulcusblutung. Danach sinkt der Farbeindex sofort als Ausdruck des plötzlichen, wenn auch vorübergehenden Eisenmangels, und die Hb-Produktion bleibt hinter der Bildung von Erythrozyten deutlich zurück. Erst nach Eisenzufuhr steigen Hb-Wert und Farbeindex wieder in normale Bereiche auf.

Heilmeyer gibt das nachstehende Schema der Ursachen des Eisenmangels:

Fig. 5: Schema der Ursachen der Eisenmangelanämie
(Nach Heilmeyer)



Das klinische Bild der Eisenmangelkrankheit hat experimentell Martin Benno Schmidt geklärt, zu einer Zeit, als vom Eisenmangel beim Menschen noch nicht allzu viel bekannt war (1928). Schmidt hat Mäuse extrem eisenarm ernährt, und zwar über mehrere Generationen hinweg. Alle Tiere wiesen sehr bald eine hypochrome Anämie auf, ihr Stoffwechsel ließ an Intensität immer mehr nach, sie wurden kraftlos und kümmerlich, in der vierten Generation hatten sie ihre Fortpflanzungsfähigkeit eingebüßt. Eigentümlicherweise beobachtete Schmidt bei den sideropenischen Tieren eine deutliche Splenomegalie und eine Lipämie.

Die menschliche Eisenmangelkrankheit ähnelt dieser experimentell erzeugten des Tieres weitgehend. Im Vordergrund steht die hypochrome Anämie, bei welcher die Hb-Werte noch hinter der herabgesetzten Erythrozytenzahl zurückbleiben. Das Serumeisen ist erheblich vermindert, in extremen Fällen unter 10 gamma-%, dagegen ist die Eisenbindungsfähigkeit des Plasmas stark erhöht. Neben trophischen Störungen an der Haut und der Schleimhaut werden Ulcerationen am Ösophagus beobachtet, die wiederum Spasmen hervorrufen, die als Plummer-Vinson-Syndrom imponieren (Waldenström, 1941), dazu kommen vielfache funktionelle Störungen auch des Endokriniums, die Magensekretion läßt nach, der ganze Organismus wird adynamisch, ermüdet schnell, und schließlich besteht eine Neigung zu erhöhten Temperaturen (Eisenmangelfieber: Reimann, 1931).

Angemerkt sei noch, daß nach Ahlbom bei 90% der pharyngo-ösophagealen Karzinome zuvor eine Dysphagia sideropenica bestand, so daß man das Plummer-Vinson-Syndrom wohl als eine Prakanzerose auffassen muß, wenngleich sicherlich nicht in jedem Fall eine bösartige Entartung eintritt.

Die häufigste Form des Eisenmangels ist die durch akuten oder chronischen Blutverlust bedingte. Man rechnet bei einem Blutverlust von 1/2 l ein Absinken der Hb- und Erythrozytenwerte von 10% und einen Eisenverlust von 250 mg. Bei normal gefüllten Eisendepots wird ein solcher Verlust schnell ausgeglichen. Bei nicht normal gefüllten Depots kann schon die einmalige große Blutung eine Sideropenie herbeiführen. Serienweise Blutungen, wie sie bei Ulcerationen im Magen-Darm-Kanal auftreten oder beim Uterus myomatosus, müssen notwendigerweise einen Eisenmangel verursachen. Ist dabei die Nahrung nicht besonders eisenreich oder aber die Eisenresorption infolge Alteration des Intestinums gestört, treten als Zeichen des schweren Eisenmangels die bekannten trophischen Störungen auf. Hierbei sei angemerkt, daß die Eisendepots der Frau infolge ihres hohen physiologischen Eisenverlustes nur selten normal gefüllt sind. Vergleichende Untersuchungen haben gezeigt, daß beispielsweise die Leber der Frau weniger Speichereisen enthält als die des Mannes (zit, nach Heilmeyer, 1957).

An zweiter Stelle müßte wohl die Eisenmangelanämie des Säuglings genannt werden: "Jeder Säugling befindet sich in einem negativen Eisengleichgewicht" (Salomonssen). Auch Heilmeyer spricht davon, daß der Säugling gegen Ende des 1. Lebensjahres, wenn seine ihm bei der Geburt mitgegebenen Depots aufgebraucht sind, "in einen Eisenmangelzustand gerät, der physiologisch zu

nennen ist, da er sich auch bei gesunden Kindern gesunder Mütter regelmäßig einstellt" (1957). Indes ist hier der Angriffspunkt für viele Störungsmöglichkeiten, von denen die wichtigste vielleicht die alimentäre Kuhmilchanämie ist. Die Kuhmilch hat, wie bereits erwähnt, weniger Eisengehalt als die Muttermilch, sie hat außerdem noch die gefährliche Eigenschaft, mit ihrem Casein große Mengen Magensalzsäure zu binden, so daß die für die Resorption des Eisens notwendige Salzsäure für diesen Zweck nicht mehr frei ist. Kuhmilch führt ferner zu einer Verschiebung der Reaktionslage des Darms nach der alkalischen Seite hin, und das steht ebenfalls einer Eisenresorption aus der aufgenommenen Nahrung hinderlich im Wege. Eine solche alimentäre Eisenmangelanämie kann natürlich auch noch bei älteren Kindern auftreten. Wird sie nicht bald erkannt, so kann sie in die schwere Form der Jaksch-Hayemschen Anämie übergehen, die heute seltener geworden ist (Salomonssen).

Sehr häufig war früher die Eisenmangelkrankung der Postpubertätsjahre der Frau, die sog. Chlorose, die bereits erwähnt wurde. Sie ist als echte Eisenmangelkrankung erkannt worden (Heilmeyer und Koch, 1939) und seit langem so stark zurückgegangen, daß sie zu den seltenen Krankheiten gehört. Bereits während des ersten Weltkrieges wurde dies für die USA festgestellt (Cabot, 1915) und in der Folge dann auch für die übrigen Länder (Deneke, 1924, M. Bürger, 1925, Schaumann, 1921). Es dürfte feststehen, daß es diese eigentümliche Krankheit der "Bleichsucht" im Altertum nicht gegeben hat (A. Hansen, 1931). Das war mit ein Grund, die Ätiologie in den Lebensgewohnheiten der jungen Mädchen, dem "Schnüren des Leibes" zu suchen.

Wie schon mehrfach erwähnt, wird durch entzündliche Prozesse im Magen-Darm-Kanal die Eisenresorption beeinträchtigt. Chronische Enteritiden, Zustände nach Magenresektionen im Sinne von Billroth II, Pankreatopathien, sub- und anacide Zustände, Sprue, Megacolon, postulceröse Strikturen - all das kann demgemäß eine Eisenverarmung des Körpers und schließlich die Eisenmangelkrankung bedingen. Die achylische Chloranämie, wie sie besonders bei Frauen nach der Klimax auftritt, führt ebenfalls zur Sideropenie.

Es ist nicht die Aufgabe dieser Arbeit, die Eisenmangelkrankheiten in extenso zu besprechen. Abschließend sei jedoch auf die Verhältnisse bei der perniziösen Anämie verwiesen. Auch hier ist eine Sideropenie vorhanden, doch bleibt sie larviert, weil die zugleich bestehende Knochenmarkschädigung und die oft gesteigerte Hämolyse den Eisenmangel nicht manifest werden lassen. Ist diese Störung aber beseitigt, durch Vitamin B₁₂ oder Folsäure, besteht die Gefahr,

daß die Eisendepots schnell erschöpft sind, und dann kann der Eisenmangel manifest werden (Heilmeyer u. a.).

11. Der Eisenstoffwechsel im Infekt und bei Tumoren

Im Jahre 1936 zeigten Heilmeyer und Plötner, daß sich bei jedem Infektionszustand eine charakteristische Verschiebung im Eisenstoffwechsel vollzieht. Das Serumeisen nimmt ab, manchmal bereits während der Inkubationszeit. Beispielsweise sinkt der Serumeisenspiegel bei den Masern bereits, ehe das Fieber ausbricht. Gleichzeitig beobachteten sie ein gegensinniges Ansteigen des Kupferspiegels. Selye hat 1951 das Absinken des Serumeisens als Stress-einwirkung gedeutet, da ACTH und Cortison den gleichen Effekt haben.

Wird nun während des Infekts Eisen injiziert, wandert es schneller als normal in die Gewebe ab. Der Eisensog der Gewebe ist also im Infekt gesteigert. Die Ursache hierfür ist noch nicht gefunden. "Vieles spricht dafür, daß die Ursache nicht in Veränderungen des Plasmas, sondern in einer Veränderung der speichernden Zellen selbst zu suchen ist, die unter der Einwirkung des Infekts, aber ebenso nach Toxininjektionen oder anderen Reizwirkungen, die das Hypophysen-Nebennieren-System aktivieren, eintritt" (Heilmeyer und Weissbecker).

Es liegt nahe anzunehmen, daß das Eisen speziell vom RES angesogen wird, weil es hier für die Infektabwehr, sei es zur Entgiftung, sei es zur Aktivierung der Immunkörperbildung, eine Rolle zu spielen hat (Vanotti und Delachaux).

Auch bei der Tumorkrankheit sinkt der Serumeisenspiegel ab, während der Serum-Kupferspiegel ansteigt. Diese Verschiebung des Fe/Cu-Antagonismus kann bei der Differentialdiagnose herangezogen werden. Bei Neoplasien liegt der Quotient unter 1,0 (Heilmeyer, 1956). Dieser Quotient spiegelt mit seinen Veränderungen auch den Fortgang des malignen Prozesses oder der Einschmelzungen, wenn eine cytostatische Behandlung statthat.

Nach von Euler (1938) ist es ja ein Charakteristikum des karzinomatösen Enzymsystems, daß die Cytochrome ganz oder teilweise fehlen. Nach Greenstein (1945) besteht ein abnormales Verhältnis beim Krebs zwischen dem Cytochrom und der Cytochromoxydase. O. Warburg hat diese Abhängigkeit

des Tumorwachstums von einer primären Schädigung der Zellatmung herausgearbeitet, so daß damit die Zusammenhänge zwischen Tumor und Eisenstoffwechsel gegeben sind. Die Verhältnisse sind aber im einzelnen noch weitgehend ungeklärt, und manche Befunde widersprechen einander. Eine eingehende Darstellung dieser Frage findet sich in dem Beitrag von Butenandt und Dannenberg im Handbuch der allgemeinen Pathologie (1956).

12. Der Eisenstoffwechsel bei Leberkrankheiten

Das Verhalten des Serumeisens soll differentialdiagnostisch von Bedeutung sein, wenn es sich um die Klärung eines Icterus handelt. Daß diese Möglichkeit besteht, wies zuerst Hemmeler nach, als er bei Hepatitis eine erhebliche Zunahme des Serumeisens fand (1939). Beim Parenchymicterus ist nicht nur das Serumeisen selbst, sondern auch das eisenbindende Globulin vermehrt. Dieser Tendenz der Erhöhung wirkt freilich die eisenenkende Tendenz des Infekts entgegen, so daß die charakteristische Serumeisenvermehrung erst nach Abklingen des febrilen Stadiums und mit Eintritt des Icterus herauskommen kann.

Nach Reissmann, Christianson und Delp hängt der Serumeisenanstieg mit dem Zelluntergang in der Leber zusammen und geht auch mit den nekrobiotischen Prozessen in der Leber parallel (1953). Hemmeler selbst hatte angenommen, die Eisenexkretion durch die Galle sei eingeschränkt.

Die nicht geringe Zahl der Funktionsproben der Leber ist damit um eine weitere vermehrt worden. Während der Parenchymicterus erhöhte Serumeisenwerte zeigt, ergeben sich beim Verschlußicterus erniedrigte oder normale Werte. Wenn allerdings der Verschluß längere Zeit dauert und die Leber durch die Stauung Schaden nimmt, werden die Werte, wie beim Parenchymicterus, angehoben.

Die Frage, ob es sich um einen benignen oder malignen Verschluß handelt, läßt sich nach J. Lange mit Hilfe der Serumeisenbestimmung nicht entscheiden. Es ist aber festgestellt worden, daß das Serumkupfer bei malignem Verschluß sehr deutlich ansteigt (Keiderling und Scharpf, Butzengeiger und Lange, Pirrie).

Sehr viel schwieriger wird die Beurteilung, wenn es sich um die chronischen Leberkrankheiten handelt. Hier spielen sehr viele Faktoren mit hinein, von

dem Ausmaß der nekrobiotischen Vorgänge in der Leber, den begleitenden entzündlichen Prozessen bis zu den Blutungen aus Ösophagusvarizen. J. Lange stellt fest: "Die Mehrzahl dieser Momente dürfte eine Herabsetzung, die Minderzahl eine Erhöhung des Serumsiegels zur Folge haben", betont jedoch das "durchaus regellose Verhalten" des Serumeisens bei der Zirrhose, so daß "das Verhalten des Serumeisens nicht als Gradmesser der gestörten Leberfunktion gelten kann."

III. DIE EISENMEDIKATION

13. Die perorale Eisenmedikation

Die therapeutische Verwendung des Eisens ist schon sehr alt. Wenngleich wir der Meinung sind, daß es eher zu den Unsitten zählt, medizinhistorische Arbeit zu Einleitungen zu "degradieren", sei hier doch wenigstens ein kurzer Hinweis gegeben, da es an einer Geschichtsschreibung der Eisenmedikation, sieht man von A. Hansens Darstellung und der Zusammenfassung in Starkensteins Handbuchbeitrag ab, durchaus zu fehlen scheint.

Fest steht, daß das Eisen als Arzneimittel sowohl in der alten indischen Zauberméizin auftaucht (O. v. Hovorka) als auch im Papyrus Ebers, wie ihn H. Joachim als das "älteste Buch über die Heilkunde" 1890 zugänglich gemacht hat. Über die Heilige Hildegard und Paracelsus zu Sydenham ist das Eisen als Medikament niemals aus den Augen verloren worden. Im Gegenteil, im endenden 17. und anfangs des 18. Jahrhunderts war der Markt bereits mit Eisenmedikamenten überschwemmt, so daß Georg Ernst Stahl in seiner "Materia Medica" 1728 klagte, "daß man bei (sc. der Eisenmedikation) keine so große Anzahl derselben nötig habe, als man insgemein in Apotheken verfügt".

Stets wurde das Eisen peroral verabfolgt, teilweise als Rost, teilweise als Pulver oder als Wasser, in das man lange genug eiserne Gegenstände getan hatte, oder aus Mineralquellen.

Im DAB. finden wir, "aus der Zeit der Eisenhochkonjunktur" (F. Munk), eine beträchtliche Anzahl von Eisenpräparaten, teils als Liquor, Tinctura oder als Sirup, teils auch in Zusammensetzungen mit kleinen Mengen Alkohol,

Gewürzen, Chinarinde, Lezithin, Arsen, Jod, Mangan, neuerdings auch mit Kupfer oder mit Kobalt, womit wir bereits bei der Unzahl der nicht offizinellen Mittel wären. Dem Pharmakologen erscheint die Zufuhr zweiwertigen Eisens auf peroralem Wege "als die rationellste Methode einer Eisenbehandlung" (E. Hesse), in welchem Sinne sich auch F. Eichholtz äußert.

Das leuchtet ein, da das peroral zugeführte Eisen auf "dem physiologischen Weg" (K. Bingold und W. Stich) in den Organismus gelangt. Das würde, wie Gerhartz ausführt, bei intaktem Mucosablock eine Überschwemmung des Körpers mit Eisen verhindern. Die orale Zufuhr ist auch nach Beyreder und Schmidt "die Standardtherapie". Sie erklären jedoch ausdrücklich, was hinlänglich bekannt und in der Literatur zu wiederholten Malen in extenso diskutiert wurde, daß die perorale Therapie ihre nicht zu unterschätzenden Schwierigkeiten hat: "Nicht selten scheitert die Behandlung am Widerwillen der Patienten und an den zunehmenden Magen-Darm-Beschwerden, Übelkeit und Brechreiz". Man schützt sich dagegen, indem man das Eisen niemals auf leeren Magen gibt, zum Schutz der Zähne womöglich durch ein Glasröhrchen oder in dragierter Form, so daß das Mineral erst im Magen frei wird.

So weit wir auf diesem Gebiet jedoch auch gekommen sind, die Schwierigkeiten der peroralen Eisentherapie sind damit noch nicht behoben. Die Magen-Darmbeschwerden werden schwer zu verhüten sein, wenn das Präparat lange Zeit gegeben werden muß. (Gerhartz betont: "Soll eine Eisenmedikation von andauernder Wirkung bleiben, so muß sie lange genug durchgeführt werden"!)

Andererseits ist das peroral zugeführte Eisen von normalen Aciditätsverhältnissen des Magens abhängig, und die Resorption ist fraglich bei Magenoperierten, bei sub- oder anaciden Verhältnissen sowie bei sämtlichen Magen- und Darmaffektionen, bei den Enteritiden, der Sprue u. a. Es ist deshalb versucht worden, den peroralen Weg zu meiden und eine parenterale Zuführung von Eisen sicherzustellen.

14. Die intravenöse Eisenmedikation

Die Einführung der intravenösen Eisentherapie durch Nissim (1947) hat zunächst eine neue Ära der Eisenmedikation begründet. Man glaubte, jetzt endlich in der Lage zu sein, das gesamte Eisendefizit des Eisenmangelkran-

ken mit einer einzigen Injektion - oder einer Serie von intravenösen Injektionen - beheben zu können. Man war ja außerdem nun fähig, ganz exakt zu dosieren: da die vielen Zufälle der Resorption im Magen-Darm-Kanal mit einem Male fortfielen. Heilmeyer meinte, daß gerade diese Art der Eisengabe eine wirkliche Reizwirkung auf die regenerativen Möglichkeiten des Knochenmarks ausüben mußten.

Zunächst erfolgte ein Rückschlag durch die vielfältigen Unverträglichkeitserscheinungen, die u. a. von F. Eichholtz aufgeklärt wurden. Er stellte neben anderem eine dadurch ausgelöste Adrenalin-Ausschüttung aus den Nebennieren fest, die toxisch wirken konnte. Man ging von den am wenigsten verträglichen Ferro-Präparaten zu kolloidalen Ferri-Präparaten über. Diese neue Form wurde besser vertragen, es kam nicht mehr so schnell zu allgemeinen, quälenden Intoleranzerscheinungen, wie Nausea, Kopfschmerz, Erbrechen, Blutdruckabfall, Diarrhoe, Rötung und Schwellung des Gesichts. Der ideale Weg war indes keinesfalls gefunden, denn es ergab sich bald die nicht zu übersehende Gefahr der Thrombenbildung (Nissim, Robson, Wolf, Stille). Es werden schwere Schockzustände auf Grund der Zirkulationsstörungen und gegebenenfalls lebensbedrohende Blutungen ausgelöst. Dann stellte sich heraus, daß sich das reichlich zugeführte Eisen in Mengen im RES ablagerte und diese Organe strotzend mit seiner Speicherform füllte (Holmberg, Laurell, Goldbeck und Remy u. a.). Es entstand damit eine artefizielle Hämosiderose, wie wir sie bereits besprochen haben. Pathophysiologisch ist der Mechanismus des Vorgangs wohl klar, da bei Erschöpfung der Apoferritin-Synthese, die eintreten muß, wenn mehr als 24% Eisen in Ferritin eingebaut sind, das überschüssige Eisen als Hämosiderin abgelagert wird. Angesichts dieser Tatsache hat Overkamp betont, daß "die subjektive Verträglichkeit der Eisen-Saccharate keinen Anhalt gibt", die optimale Dosis zu finden. Wenngleich er ebenfalls den "Reizeffekt des i. v. injizierten Ferri-Saccharates" anerkennt, warnt er doch nachdrücklich vor einer kritiklosen Eisenmedikation auf diesem offenbar so bequemen Wege. "Im Gegensatz zur peroralen Eisentherapie ist es somit erforderlich, vor Beginn einer parenteralen Eisenbehandlung das im Einzelfall bestehende Eisendefizit möglichst genau festzulegen. Nur auf diesem Wege ist es möglich, eine dem jeweiligen Eisenbedarf entsprechende, d. h. einerseits ausreichende, andererseits nicht durch Überdosierung schädigende Eisenmenge zu injizieren".

Diese für die intravenöse Therapie unerläßliche Berechnung kann erfolgen, indem man die bekannten Konstanten der Gesamtblutmenge, des Hb-Gehal-

tes im Gesamtblut und des Eisengehalts im Hb berücksichtigt, - doch ist diese Methode recht umständlich. Overkamp gibt an, daß sich ihm der einfache Weg durchaus bewährt habe, für jede fehlende Hämometer-Einheit 25 mg Eisen als Defizit anzunehmen und zu injizieren. Da aber Differenzen entstehen können, wenn der Patient im Körpergewicht beträchtlich nach oben oder unten abweicht, sei es ratsamer, folgende Formel zu Grunde zu legen:

Körpergewicht in kg x (100 minus Anfangs-Hb) x 0,4 = Eisendefizit in mg

Overkamp erklärt, mit dieser Formel komme man zu einer "nahezu völligen Exaktheit".

Bingold und Stich empfehlen andererseits, nur so lange intravenös Eisen zu geben, "wie das Eisen in etwa der gleichen Größenordnung als Hämoglobin erscheint, wie es gegeben wurde". Anschließend gehe man zur peroralen Therapie über.

Wenngleich auch dieser Weg also im letzten nicht zu dem ersehnten Ziele führte, zeigte er doch einwandfrei die großen Vorteile der parenteralen Methode, nämlich die Erzielung eines raschen Wirkungseintritts und die vollständige Unabhängigkeit von den Resorptionsverhältnissen und ihren Zufällen. Die Forschung blieb deshalb bemüht, gerade den parenteralen Weg weiter auszubauen und der Klinik eine neue, bessere Möglichkeit zu erschließen.

15. Die intramuskuläre Eisenmedikation

Der Gedanke, daß es besser sein könnte, das Eisen intramuskulär zu injizieren, lag nahe - doch der Ausführung stand die heftige lokale Unverträglichkeit praktisch aller Eisenformen und die Schmerzhaftigkeit ihrer intramuskulären Injektion hindernd im Wege. Es war also notwendig, das Eisen so zu binden, daß im Gewebe keinerlei Reizerscheinungen gesetzt würden. Das ist schließlich auch gelungen, und Fletcher und London, Scott und Govan, Gaisford und Jennison berichteten darüber. Im deutschen Schrifttum folgten Köttgen und Toussaint, Gerhartz, Kur und Lüth.

Das Präparat kam als wässrige Lösung einer Eisen-Dextran-Verbindung in den Handel und erhielt den Namen "Myofer" (Farbwerke Hoechst AG, Frankfurt/M). Das Eisen ist im Myofer in dreiwertiger Form enthalten, und zwar so, daß

1 ccm 50 mg elementaren Eisens entspricht. Die Lösung ist auch in Anwesenheit von Proteinen sehr stabil, so daß die gesamte Eisenkomponente für die Hämoglobinsynthese frei bleibt. Eisenablagerungen am Ort der Injektion werden demgemäß weitgehend vermieden.

Die Farbwerke Hoechst machen darauf aufmerksam, daß das Myofer tief intramuskulär injiziert werden soll, wobei ein von Baird und Podmore 1954 angegebener Kunstgriff empfohlen wird, nämlich die seitliche Verschiebung der Haut vor dem Einstich, so daß sie nach Rückkehr in die ursprüngliche Lage den Stichkanal verdeckt. Damit soll verhindert werden, daß die injizierte Lösung in die Subcutis fließt und so Anlaß zu einer Verfärbung der Haut gibt. Das gelingt freilich nicht immer.

Theoretisch wäre zu fordern, daß das zur Verfügung gestellte Eisen bei parenthaler Gabe zu 100% verwertet wird. Die Erfahrung hat jedoch ergeben, daß 10% mehr Eisen notwendig sind, als man errechnet hat. Das liegt zum Teil an den Fehlerquellen, die sich in der Hb-Bestimmung finden, außerdem ist nicht gut zu verhindern, daß in die entleerten Depots Eisen abströmt. Schließlich ist daran zu denken, daß in der Rekonvaleszenz das Blutvolumen zunimmt und demgegenüber auch mehr Eisen erforderlich ist.

Die angelsächsischen Arbeiten und die nachfolgenden deutschen bahnten der Einführung des Präparates "Myofer" den Weg. Bereits in der ersten deutschen Arbeit verwahren sich jedoch die Verfasser nachdrücklich vor dem Verdacht, "daß wir mit dieser Aussage einer breiten, mehr oder weniger unregelmäßigen intramuskulären Eisentherapie das Wort reden wollen" (Köttgen und Tournant). "Vorbedingung zu ihrer Anwendung ist in jedem Fall die klare Feststellung eines Eisenmangelzustandes aus Anamnese und klassischem Blutbefund einer hypochromen Anämie. Auch dann ist im allgemeinen die bewährte orale Verabreichung vorzuziehen ... Dagegen wird man bei den verschiedensten Formen intestinaler Störungen von dem neuen erfolgreichen Weg mit Nutzen Gebrauch machen." "Irgendwelche Beeinträchtigungen des Befindens konnten wir nicht feststellen", eine Bemerkung, die wiegt, da die Arbeit von den Erfahrungen des Pädiaters getragen wird.

Gerhartz meint: "Bei richtiger Indikationsstellung und optimaler Dosierung besteht zwischen der oralen, intravenösen und intramuskulären Applikation kein wesentlicher Unterschied ... Entscheidend für die Wahl der Therapieform ist die Resorptionslage und Verträglichkeit. Der oralen 'physiologischen'

Eisenmedikation wird unter der Voraussetzung einer unbehinderten intestinalen Resorption und ausreichenden Verträglichkeit bei leichten und mittleren sideropenischen Anämien im allgemeinen der Vorzug zu geben sein. Bei schwersten Anämien mit gestörten Resorptions- und Kreislaufverhältnissen hingegen bedeutet die parenterale Medikation eine wesentliche Bereicherung, wobei sich die intramuskuläre Applikation gegenüber der intravenösen auf Grund ihrer wesentlich besseren Verträglichkeit und Ungefährlichkeit als überlegen erwiesen hat".

16. Kasuistik

Die Einführung der intramuskulären Eisenmedikation durch das Handelspräparat "Myofer" (Farbwerke Hoechst AG, Frankfurt/Main-Höchst) stellte die Aufgabe, die Wirkung dieser Art der Applikation zu untersuchen und zu beschreiben. Dabei sollte überprüft werden, wie sich der Blutstatus nach Eisenzufuhr verändert. Es war zu erwarten, daß sich die Eisenanwendung in einer Behebung der Anämie ausspricht, wofür die Erythrozytenzahl, die Bestimmung des Hämoglobingehaltes sowie die Zählung der Retikulozyten die Kriterien liefern.

Unumgänglich war ferner die Feststellung des Eisenspiegels im Serum. Hierbei wird zwar nur die Transportform des Eisens erfaßt, diese vermittelt jedoch im allgemeinen einen Einblick in die Situation des Eisenstoffwechsels. Es besteht ja, wie ausführlich besprochen wurde, eine direkte Proportionalität zwischen dem Serum- und dem Gewebeeisen, wenn man von pathologischen Prozessen, wie Infekt und Tumor, absehen darf.

Die nachfolgend ausgewerteten Fälle müssen nun ihrer Herkunft nach unterteilt werden. Sie entstammen mit den Werten von 6 Patienten der Medizinischen Poliklinik der Johannes Gutenberg-Universität Mainz (Direktor: Prof. Dr. Duesberg). Weitere 5 Fälle aus einem an sich größeren, Myofer-behandelten Krankengut (20 Patientinnen) wurden aus der gynäkologischen Abteilung des Mühlberg-Krankenhauses (Leitender Arzt: Dr. med. F. Federlin) übernommen. Bei diesen muß jedoch die Bestimmung des Serumeisens vermißt werden. Hier wurde, entsprechend der technischen Möglichkeiten des kleinen Krankenhauses, die Wirkung der Eisenmedikation nur nach dem Hb-Gehalt, der Erythrozytenzahl und in einigen Fällen nach der zusätzlichen Zählung der Retikulozyten bewertet, um dadurch wenigstens einen Einblick in die Produk-

tionslage des Markorgans nehmen zu können. Eine Kontrolle des Eisenstoffwechsels selbst war nicht möglich. Bei den Patienten der Medizinischen Poliklinik der Universität Mainz handelt es sich um folgende Krankengeschichten: eine hypochrome Anämie, die auf keine perorale Medikation ansprach (302/56), eine hypochrome Anämie bei Verdacht auf Morbus Osler, der sich nicht bestätigte (261/58), eine hypochrome, sideropenische Anämie (77/58), ferner eine hypochrome, sideropenische Anämie bei Zwerchfellhernie (44/53) sowie eine hypochrome, sideropenische Anämie bei Leberzirrhose mit Ösophagusvarizen-Blutung (3344/55) und eine Patientin mit Hyper- und Polymenorrhoe, die bislang der Abrasio ausgewichen war (2430/55).

Bei 3 Patientinnen des Mühlberg-Krankenhauses handelt es sich um post-hämorrhagische hypochrome, sideropenische Anämien, bei denen die Blutungsquelle, ein Uterus myomatosus, operativ beseitigt wurde. In einem Falle war es notwendig, schon vor der Operation Eisen zuzuführen, da die Patientin in sehr ausgeblutetem Zustand in die Klinik kam. Eine 5. Patientin wies eine rupturierte Tubargravidität auf, die in typischer Weise operativ versorgt wurde.

Um die Wirkung der intramuskulären Eisenmedikation mit "Myofer" übersichtlich darzustellen, wurden die Werte dieser Patienten in der anschließend wiedergegebenen Tabelle untereinander, jeweils mit Datum und Angabe der Dosis, eingetragen. Auf diese Weise ist es möglich, die Entwicklung der Blutstaten im Zusammenhang mit der Eisenzufuhr genau zu verfolgen.

ÜBERSICHT ÜBER DIE MYCFER-BEHANDLUNG UND IHRE ERGEBNISSE

A) Fälle der Medizinischen Poliklinik der Universität Mainz

Aufn. - Nr.	Diagnose	Datum	Myofer	Ery Mill.	Hb %	FI	Reti- kulo ‰	Serum- eisen y %
302/56	hypochrome, sideropenische Anämie	8.1.58		3,84	43	0,56		18,3
		13.1.58	2 ccm					
		14.1.58	2 ccm					
		15.1.58		4,30	61	0,80	20	316,4
		21.1.58		4,64	65	0,70		55,0
		23.1.58	2 ccm					
		28.1.58		4,80	76	0,79		
77/58	hypochrome, sideropenische Anämie	6.2.58		4,09	69	0,85		55,0
		21.2.58	2 ccm					
		7.3.58		4,38	82	0,94		160,8
		9.4.58		4,34	85	0,98		92,6
261/58	hypochrome, sideropenische Anämie	27.3.58		3,87	35	0,46	21	18,3
		27.3.58	2 ccm					
		28.3.58	2 ccm					
		29.3.58	2 ccm					
		30.3.58	2 ccm					
		31.3.58	2 ccm					
		31.3.58		4,52	46	0,51		
		1.4.58	2 ccm					
		2.4.58	2 ccm					
		3.4.58	2 ccm					
		3.4.58		4,05	38	0,46		
		4.4.58	2 ccm					
		5.4.58		4,10	48	0,58		
		9.4.58		4,97	54	0,54		158,6
		11.4.58		4,96	63	0,63	16	

Fortsetzung der Fälle der Medizinischen Poliklinik Mainz: .

Aufn. - Nr.	Diagnose	Datum	Myofer	Ery Mill.	Hb %	FI	Retikulo- %o	Serum- eisen y %
44/53	hypochrome sideropeni- sche Anämie	1. 2. 58		3,45	44	0,63	9	9,7
		2. 2. 58	2 ccm					
		3. 2. 58	2 ccm					59,6
		4. 2. 58		4,65	53	0,57	11	
		5. 2. 58						176,0
		10. 2. 58						64,2
		18. 2. 58						36,7
		19. 2. 58	2 ccm	4,6	75	0,81	24	
		20. 2. 58	2 ccm					
		21. 2. 58	2 ccm					68,8
		25. 2. 58	2 ccm	5,12	83	0,81	20	
		26. 2. 58	2 ccm					82,5
		27. 2. 58	2 ccm					
		4. 3. 58						122,0
		8. 3. 58		4,55	82	0,90	3	
		10. 3. 58						152,7
		11. 3. 58		5,02	89	0,89	6	
		18. 3. 58						165,1
		24. 3. 58						166,9
3344/55	posthämorr- hagische, sideropeni- sche Anämie bei Lebercirr- hose, Blutung aus Ösopha- gusvarizen	30. 1. 58		2,28	48			36,7
		1. 2. 58	2 ccm					
		2. 2. 58	4 ccm					
		3. 2. 58		2,41	44		47	174,2
2430/55	posthämorr- hagische, sideropeni- sche Anämie bei Hyper- u. Polymenorr- hoe	11. 3. 58	2 ccm	3,82	70			22,9
		17. 3. 58	2 ccm	4,40	79		6	61,6
		21. 3. 58		4,26	78		3	165,2

B) Fälle des Mühlberg-Krankenhauses, Frankfurt/Main

Aufn. - Nr.	Diagnose	Behandlung sonstige/Myofer ccm	Datum	Ery Mill.	Hb %	FI	Reti- kulo ‰
1920	Uterus myomato- sus	abdomina- 6x2 le Uterus- Amputation am 12.9.57	9.9.57 7.10.57	3,45 3,58	59 66	0,84 0,93	5 13
1841	Uterus myoma- tosus	abdomina- le Uterus- Amputation 5x2 am 5.9.57	29.8.57 12.9.57 26.9.57	3,92 3,47 3,90	76 61 75	0,97 0,91 0,94	9
2441	Uterus myoma- tosus	abdominale Uterus-Am- 2 putation am 25.11.57 Op. Vorb. 6x2 mit 500 ccm Blutkonserve und Myofer, wegen Throm- bophlebitis 3 Blutegel	19.11.57 24.11.57 10.12.57 19.12.57	2,27 2,5 2,9	38 47 69 61	0,84 0,94 1,14	21
2178	Descensus uteri mit Cystocele, Retrofle- xio uteri	Kolporrha- phia ant. 2x2 et post., Ventrofixa- tion nach Gil- liam-Doléris- Schauta am 15.10.57	27.10.57 4.11.57	3,4 3,45	67 73	0,98 1,04	19
2700/ 88	Ruptur einer Tubargra- vidität	operative Versorgung 6x2 in typischer Weise am 31.12.57, post- operativ 500 ccm Plasma- ersatz, Vitamin C u. Vit. B-Komplex	1.1.58 16.1.58	2,0 3,1	35 59	0,87 0,95	48

Näher eingegangen werden muß noch auf die Krankengeschichte des Patienten mit der Aufnahme-Nr. 44/53. Es handelt sich um eine 74-jährige Frau, bei der eine Eisenmangelanämie festgestellt wurde. Als Nebebefund ergab sich eine Zwerchfellhernie. Die Patientin erhielt im Vergleich zu den anderen Patienten relativ viel Eisen, und zwar vom 2. 2. 58 bis 6. 2. 58 täglich 2 ccm, also pro dosi 100 mg, ferner vom 19. 2. 58 bis zum 27. 2. 58 wiederum täglich 2 ccm, was bereits 1,2 g Eisen entspricht. Am 4. 3. 58 klagte die Patientin über ziehende Schmerzen im Oberbauch rechts, und es wurde ein Subicterus beobachtet. Zum 6. 3. 58 nahmen die Beschwerden weiter zu, der Icterus war jetzt deutlich, und es bestanden subfebrile Temperaturen. Im Urin fand sich Urobilinogen, und das Bilirubin im Serum war mit 2,7 mg% erhöht. Zum 8. 3. 58 klangen die Beschwerden wieder ab, die ikterische Verfärbung verblaßte. An einen Zusammenhang mit der Eisenzufuhr mußte gedacht werden, zumal sich die Serumeisenwerte, freilich ohne exzessiv anzusteigen, lange auf einer Höhe über dem Bereich des Physiologischen hielten. Es lag nahe, den Icterus als Folge einer passageren Blockierung des RES anzusehen.

Der Patient Aufnahme-Nr. 261/58 hatte ebenfalls relativ viel Eisen, nämlich insgesamt 1 g, erhalten, jedoch keine derartigen Erscheinungen gezeigt.

Bei der Patientin Aufnahme-Nr. 302/56 hatte das Sternalpunktat am Tage der Aufnahme eine Steigerung der Erythropoese mit Linksverschiebung ergeben, so daß der Verdacht auf eine Reifungshemmung bei Eisenmangel ausgesprochen werden konnte.

17. Auswertung und Diskussion

Bei vergleichender Betrachtung der Werte beider Tabellen ist ein deutlicher Unterschied zwischen den beiden Gruppen von Patienten zu bemerken. Aus verschiedenen Gründen darf die Besprechung mit den Fällen des Mühlberg-Krankenhauses begonnen werden (Tabelle B). Durchweg liegen hier posthämorrhagische Anämien vor. Die Blutungsquelle war in jedem Fall gynäkologischer Herkunft und konnte operativ ausgeschaltet werden. Zu einer bereits bestehenden Anämie kam also noch der Blutverlust durch die Operation hinzu, der bei gynäkologischen Laparotomien auch bei schonendem Operieren nicht zu niedrig veranschlagt werden darf. Ein Beispiel sei dafür angeführt. Die Patientin Aufn.-Nr. 1841 wies bei ihrer Einlieferung einen Hb-Wert von 76% aus. Nach der Operation fand sich jedoch nur noch ein Hb-Wert von 61%. Es

waren 5 x 2 ccm Myofer, also 0,5 g Eisen, notwendig, um wieder einen Hb-Gehalt von 75% zu erreichen. Eine Retikulozytose von 19 ‰ zeigte an, daß die Regeneration im Markorgan angelaufen war.

Den deutlichsten Retikulozyten-Ausschlag beobachteten wir bei der rupturierten Tubargravidität. Sie kam mit den klassischen Zeichen dieses Ereignisses, fahler Blässe, fliegendem Puls, brettharten Bauchdecken, zur Aufnahme. Die sofort durchgeführte Blutuntersuchung ergab einen Tiefstand der Erythrozyten von 2,0 Millionen und lediglich 35% Hb. Nach der operativen Versorgung in typischer Weise wurden täglich 6 x 2 ccm Myofer gegeben, außerdem post operationem zwei Infusionen mit Plasmaersatz von je 250 ccm. Nach 14 Tagen wurden 3,1 Millionen Erythrozyten gezählt, und der Hb-Wert war auf 59% gestiegen. Die Retikulozyten zeigten mit 48 ‰ eine ausgesprochene Regenerationskrise.

Nun zeichnen sich rupturierte extrauterine Schwangerschaften erfahrungsgemäß durch eine schnelle und gute Erholung aus, die in beträchtlichem Gegensatz zu dem ernsten und verfallenen Zustand steht, der zum operativen Eingreifen zwingt. Die Regeneration des Blutes entspricht in unkomplizierten Fällen etwa der, wie sie wohl auch nach einem kräftigen Aderlaß einsetzt, denn dann sehen wir ebenso einen beträchtlichen Ausschlag der Retikulozyten. Der Einwand liegt deshalb nahe, daß in unserem Falle die Retikulozytose zu einem nicht unwesentlichen Teil auf die normale Regenerationskraft des Markorgans nach dem starken Reiz des akuten Blutverlustes zurückzuführen ist. Es fällt demgemäß schwer, zu entscheiden, was nun den Anteil der Eisenzufuhr darstellen soll, so daß dieser Fall für eine wissenschaftliche Erörterung der Myofer-Wirkung bei posthämorrhagischen Anämien schlecht zu verwerten ist.

Die anderen Patientinnen unterliegen in gewisser Weise dem gleichen Vorbehalt, da ja auch sie einen bedeutenden, außerdem zusätzlichen Blutverlust durch die Operation erlitten. Im Gegensatz zur Extrauterinravidität waren lange, chronische Blutungen vorausgegangen. Das gilt ebenso für die drei Myom-Patientinnen wie für die Descensus-Patientin. Nach operativer Beseitigung der Blutungsquelle resp. nach der Plastik wurde bis zu 0,8 g Eisen intramuskulär verabfolgt. Es fällt auf, daß die Regeneration nur recht schleppend erfolgte. Kräftige Ausschläge müssen wir so gut wie ganz vermissen. Mit der Ausnahme der zusätzlichen Blutkonserve, wie im Fall 2441, wurde keine Steigerung des Hb-Wertes um mehr als 10% erzielt. Das ist für die Menge des zugeführten Eisens recht wenig.

Bei der Frage nach dem Grunde kann nicht gut eingewandt werden, daß die Retikulozytenkrise, um diese als das entscheidende Kriterium für die Situation im Markorgan anzuführen, allgemein nicht so deutlich ausfällt, wenn die Erythrozytenzahl über 3 Millionen liegt. Zwar trifft das erfahrungsgemäß wohl zu, doch liegen unsere Werte ja nur in geringem Grade über dieser "kritischen" Grenze. Im wesentlichen wird man wohl zwei Punkte anführen müssen: Einmal werden nach größeren und vor allem bei chronischen Blutverlusten ziemlich entleerte Eisendepots angetroffen, so daß die Eisenzufuhr zunächst einmal der Auffüllung der Depots gilt. Das beweist uns der Fall der Univ. Poliklinik Mainz 44/53, der noch zu besprechen ist. Zweitens ist daran zu denken, daß die Patientinnen mit ihrem Blut ja nicht nur Eisen, sondern auch Eiweiß einbüßten. Das Operationstrauma, der Operations"schock", der die Kapillarwände durchlässiger macht, und die "postoperative Krankheit" (E. Rehn) bringen außerdem einen beträchtlichen Eiweißverlust mit sich. Es liegen dazu einige Untersuchungen vor, wie die von Grundmann (1951) und von Buchner (1956). Nach Grundmann beträgt der tägliche Eiweißverlust nach Laparotomien bis zu 150 g, besonders wenn dabei Eingriffe am Magen oder am Darm vorgenommen werden. Bei einem täglichen Eiweißverlust aber von nur 12,6 bis 23,3 g ist nach Wachsmuth zu dessen Deckung die fünffache Menge hochwertigen Nahrungseiweißes notwendig, was etwa die Gabe von 315 bis 665 g Rindfleisch mit einem Proteingehalt von 20% bedeuten würde. Durch die Verhältnisse, wie sie nach einer Laparotomie gegeben sind, ist das natürlich nicht gut möglich; und selbst bei zunehmender Überwindung der postoperativen Krankheit liegt die Appetenz meist noch im argen. Da stets mehr Eiweiß mit "konstruktiver" Funktion dem Körper angeboten werden muß, als an sich dem Verlust entsprechen würde (Lindenschmidt), bestand zweifellos ein Eiweißdefizit bei diesen Patientinnen. W. H. Becker vermutet ferner, daß bei derartigen Eiweißverlusten das Hämoglobin zum Ersatz des Plasmaproteins herangezogen wird. Das wäre ein Faktor, der die antianämische Behandlung weiter erschweren würde. Bei einer Hypoproteinämie kann die Zufuhr von Eisen, auch wenn sie parenteral erfolgt, selbstverständlich die Anämie allein nicht beheben. Um diese Schwierigkeit zu vermeiden, wäre es notwendig, auch parenteral Eiweiß zuzuführen, was in den hier mitgeteilten Fällen unterblieb, ebenso wie die Überprüfung des Serumeiweißgehaltes und seiner Fraktionen.

Leider konnte auch keine Kontrolle des Serumeisen-Spiegels durchgeführt werden. Diese hätte vielleicht ein schlüssigeres Urteil über die auffällig langsame Reaktion auf intramuskuläre Eisengaben ermöglicht. Daraus folgt,

daß man auf die Bestimmung des Serum-Eisen-Spiegels bei der Überprüfung des Erfolges einer Eisenmedikation nicht verzichten kann. Die Grenzen therapeutischer Versuche für das kleine Krankenhaus sind somit sichtbar geworden. Aus der Besprechung der hier auswahlweise mitgeteilten Fälle läßt sich ein Ergebnis über die Wirkungen intramuskulärer Eisengaben nicht mit jener Sicherheit gewinnen, die wir für eine endgültige Stellungnahme benötigen.

Die Fälle der Universitäts-Poliklinik Mainz wurden auf ihre Serum-eisenwerte überprüft, so daß ein Überblick über die Veränderungen des Serum-eisen-Spiegels durch die intramuskulären Eisengaben vermittelt wird. Da diese Werte mit den Daten in der Tabelle untereinander aufgeführt sind, wird die Entwicklung unter der Behandlung übersichtlich gemacht.

Ein Blick auf die Werte der Krankengeschichte 77/52 demonstriert sehr schön, daß bereits eine einmalige Myofer-Injektion von 2 ccm (= 100 mg Eisen) den Serum-eisen-Spiegel von 55,0 y% auf 160,8 y% anzuheben vermag. Ein solches Resultat ist eindrucksvoll und zeigt den Wert der intramuskulären Eisengabe. Es macht zugleich darauf aufmerksam, daß auf diesem Wege, der ja eine physiologische Schranke ausschließt, Eisen nicht ad libitum gegeben werden sollte.

Ein Beispiel dafür liefert die Patientin der Krankengeschichte 44/53. Es handelte sich dabei von Beginn an um eine Eisenresorptionsstörung, da auf peroralem Wege der bestehenden Sideropenie nicht bezukommen war. Der Ausgangs-Serum-eisen-Wert von 9,7 y% war extrem niedrig. Tägliche Myofer-Gaben brachten ihn zwar bereits nach fünf Tagen auf 176,0 y%, also deutlich über die Norm, weitere fünf Tage später war er jedoch wieder auf 64 y% gefallen. Die Retikulozyten zeigten unter dem gleichen Datum, an welchem der erste kräftige Ausschlag auf der Skala des Eisenspiegels erfolgte, so gut wie keine Reaktion. Der Anstieg von 9 y% auf 11 y% bedeutet keine Retikulozytose, die als Zeichen für das Auspringen der Produktion im Markorgan gewertet werden könnte. Aus dem Fehlen der Retikulozytenkrise muß vielmehr geschlossen werden, daß die ersten Eisengaben dazu dienten, die entleerten Depots aufzufüllen. Der Hämoglobinproduktion kamen sie noch nicht zugute. Erst nach weiteren zehn bis vierzehn Tagen bei wiederholten Myofer-Gaben kamen Retikulozytenwerte von 20 y% und 24 y% vor, die anzeigten, daß der Eisenstrom nun auch zum Aufbau des Hämoglobinmoleküls genutzt wurde. Die Eisenwerte erreichten, wie ihr Vergleich in der Tabelle ergibt, niemals extreme Höhen. Die Patientin begann indes, am 4.3.52, also nach insgesamt

fünf Wochen der antianämischen Behandlung, über ziehende Schmerzen im rechten Oberbauch zu klagen, gleichzeitig fiel ein Subicterus auf, der sich am nächsten und übernächsten Tag zu einem deutlichen Icterus entwickelte. Die Beschwerden der Patientin nahmen zu. Es wurden subfebrile Temperaturen gemessen, und eine Kontrolle des Bilirubins im Serum gab den erhöhten Wert von 2,7 mg% an. Im Harn fand sich Urobilinogen. Erst zum 8.3.58 klangen die Beschwerden und der Icterus ab, und die Patientin, die sich während des Bestehens des Icterus sehr elend gefühlt hatte, erholte sich langsam wieder. Man wird sich wohl den pathophysiologischen Vorgang so vorstellen müssen, daß das massiv dem Körper einverleibte Eisen eine Blockade des retikulo-endothelialen Systems herbeiführte und damit eine Störung der Bilirubinausscheidung verursachte. Der passagere Icterus darf sicherlich als unmittelbare Folge einer zu hohen Eisenzufuhr angesehen werden. Interessant ist dabei, daß extrem hohe Serumeisen-Werte nicht festgestellt wurden, - allerdings blieben die Werte, nachdem sie die physiologische Breite erreicht hatten, lange deutlich oberhalb der Norm. Es bestand also eine zweifelsfreie Hypersiderämie. Die andere Folge der unphysiologischen Eisengabe wäre, wie bereits besprochen, die Hämosiderose. Auch diese müßte nach hohen Eisengaben befürchtet werden. Ihre Gefahr ist umso ernster, als im allgemeinen die Hämosiderose die inneren Organe betrifft und die Cutis und Subcutis nicht erreicht, so daß sie lange verborgen bleiben kann.

Dem Patienten mit der Aufnahme-Nr. 261/58 wurde ebenfalls viel Eisen verabfolgt. Insgesamt erhielt er 1 g Eisen intramuskulär. Auch bei ihm hielt sich der Serumeisen-Wert auf einer etwas über der Norm liegenden Höhe (158,6 ‰), es kam jedoch zu keinerlei Störungen. Der letzte Retikulozytenwert (11.4.58) zeigte, daß die Hämoglobin-Synthese in Ganz gebracht war und die Erythropoese lief.

Bei der Patientin 302/56 hatte das Sternalpunktat den Hinweis auf eine Reifungshemmung durch den im Serum nachgewiesenen Eisenmangel ergeben. Der Eisenspiegel betrug in der Tat nur 18,3 y %. Die Eisenmedikation mittels Myofer ließ den Serumspiegel bereits nach 4 ccm auf 316,4 y % hochschnellen. Demgemäß stiegen auch die Erythrozytenwerte von 3,84 Millionen auf 4,30 Millionen, und das Hämoglobin zeigte einen Ausschlag von 43% auf 61%. Die Retikulozyten zeigten einen Wert von 20 ‰. Obgleich sich der Serumeisen-Spiegel auf dieser Höhe nicht halten konnte, sondern bald wieder unter den Normwert absank, stiegen doch die Erythrozyten- und die Hämoglobinwerte weiter an. Das beobachten wir auch bei der Patientin 77/58. Aus solchen

Werten muß geschlossen werden, daß das zugeführte Eisen tatsächlich der Häoglobinsynthese nutzbar gemacht wurde.

Die Patientin 77/58 zeigte überhaupt in besonders eindrucksvoller Weise die Wirkung der intramuskulären Eisenmedikation auf. Bei einem Ausgangs-Serumeisen-Spiegel von nur 55,0 y‰ und einem Ausgangs-Hb-Wert von 69% genügte eine einmalige Myofer-Injektion von 2 ccm, entsprechend 100 mg Eisen, um das Serumeisen auf 160,8 y‰ und das Hb auf 82% zu heben. Eine Überprüfung vier Wochen danach ergab, daß sich das Serumeisen auf dieser Höhe, die ja bereits über der Norm ist, nicht halten konnte. Es war auf 92,6 y‰ zurückgefallen, lag also innerhalb der physiologischen Breite. Der Hb-Wert hatte sich jedoch bei 85% stabilisiert.

Im Gegensatz zu diesem klaren Bild der idealen Wirkung der intramuskulären Eisenmedikation stehen die Patienten 2430/55 und 3344/55. Bei der Patientin 2430/55 handelte es sich um eine verstärkte und verlängerte Menstruationsblutung, als deren Folge der Hb-Wert auf 70% abgefallen war und das Serumeisen sogar bis zu 22,9 y‰. Eine zweimalige Gabe von je 2 ccm Myofer brachte eine Steigerung des Hbs auf 78% und des Serumeisens auf 165,2 y‰. Die Retikulozyten waren jedoch mit 3 ‰ nicht vermehrt, eine Aktivierung der Erythropoese hatte also nicht stattgefunden. Das verwundert nicht, da die Blutung ja nicht sistierte.

Ähnlich liegen die Verhältnisse beim Patienten 3344/55. Nach einem Hb-Ausgangswert von 48% und einem erniedrigten Serumeisen-Spiegel von 36,7 y‰ erhielt er insgesamt 6 ccm Myofer. Die Kontrolle ergab einen auf 174,2 y‰ angestiegenen Serumeisen-Spiegel, hingegen brachte die Hb-Bestimmung nur 44%, und die Erythrozyten standen nach einem Ausgangswert von 2,28 Millionen bei 2,41. Auch hier konnte die Blutungsquelle, die Ösophagusvarizen, nicht ausgeschaltet werden, demzufolge wirkten sich die Eisengaben nicht aus. Vielleicht darf dabei kurz auf etwas eingegangen werden, das in der Literatur neuerdings diskutiert wird. Klein und Schmitt glauben nachgewiesen zu haben, daß die Eiweißform, die sich im Serum mit dem Eisen verbindet, das Siderophilin, - auch eisenbindendes Globulin oder Transferrin genannt - in der Leber gebildet wird, da sie bei Cirrhosen und Hepatitiden im Plasma so gut wie nicht zu finden ist. In diesem Fall der ausgeprägten Form einer Lebercirrhose mit Ösophagusvarizen müßte aber genügend Siderophilin vorhanden gewesen sein, da das Eisen sonst nicht so reichlich im Serum hätte erscheinen können.

Überhaupt ist interessant, daß das Eisen im Serum weit über der Norm liegen oder wenigstens deren oberste Grenze erreichen kann, während zugleich eine zu erwartende intensivierete Hämoglobinsynthese offenbar ausbleibt, und das trotz der, wie im Falle der Patientin 2430/55, weiterlaufenden Blutung, die ja an sich bereits zur Erythropoese reizt. Die Patientin 44/53 zeigt uns, daß die Eisenzufuhr nicht einfach wie eine bloße Substitution wirkt. Neuere Untersuchungen ergaben denn auch, daß eine Verzögerung des Eisenabstroms aus der Blutbahn nicht nur dann erfolgt, wenn das Markorgan durch ionisierende Strahlen gebremst wird, sondern auch dann, wenn dem Körper vermehrt Eisen zugeführt wird (Keiderling, Schmidt und Lee, 1956; von Hevesy, 1957). Der Einbau des Eisens in die Erythrozyten hängt demnach nicht nur von der erythropoetischen Aktivität ab oder vom Grade der Anämie, sondern vorzüglich auch vom "Plasmaeisenpool". F. Wöhler nimmt an, daß durch eine Verminderung des Plasmaeisenpools eine höhere spezifische Aktivität des dem Markorgan zuströmenden Eisens herbeigeführt werden könnte, so daß sich hier ein neuer, vorläufig in seinen Einzelheiten noch unbekannter Regulationsmechanismus ergeben würde. Die Versuche mit dem Fe^{59} werden weiter Licht in die Frage des Schicksals des dem Körper zugeführten Eisens bringen müssen. Sie ist jedenfalls, so klar auch das Bild bei einem idealen Ablauf bei sideropetischer Anämie sein mag (unsere Fälle: 77/58, 303/56, 261/58), bislang noch nicht vollständig beantwortet. Der Eisenstoffwechsel bietet nach wie vor eine Reihe ungeklärter Probleme. Der Fall 44/53 mit dem passageren Icterus und subfebrilen Temperaturen sowie schwerem Krankheitsgefühl nach intramuskulärer Eisenmedikation weist auf die Gefahren hin, die die Umgehung der physiologischen Schranke nun einmal mit sich bringt. Wird durch unphysiologisch hohe Eisendosen, die hier wegen der gestörten Eisenresorption zustandekamen, das reticulo-endotheliale System blockiert, erscheint im Harn Urobilinogen, außerdem wird Bilirubin an das Blut abgegeben, so daß ein Icterus auftreten kann. Im Falle dieser Patientin klang das Krankheitsbild nach vier Tagen wieder ab, so daß sich anschließend die durch das reichliche Eisenangebot nunmehr aktivierte Erythropoese auswirken konnte.

Damit beschließen wir die Besprechung der Fälle, die auf einige wesentliche Punkte aufmerksam gemacht haben, deren Beachtung sich sowohl für die Kenntnis des Eisenstoffwechsels als auch für die intramuskuläre Eisenmedikation empfiehlt.

18. Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit referiert an Hand der neueren wissenschaftlichen Literatur die Physiologie des Eisenstoffwechsels und sodann deren Störungen. Bei der Besprechung der Pathophysiologie wird nicht nur auf die Frage der sideropenischen Anämien eingegangen, sondern es wird auch auf einige Gesichtspunkte verwiesen, die sich, zunächst, gleichsam nebenher eröffneten, die aber in der Gegenwart zunehmend an Bedeutung gewinnen, wie die künstliche Hypersiderämie und die Siderose.

Ein Überblick über die verschiedenen Formen der Eisenmedikation wird gegeben, wobei unter der intramuskulären Eisengabe eingehend das neue Präparat "Myofer" der Farbwerke Hoechst besprochen wird, das in 2 ccm 100 mg Eisen enthält.

Die nachfolgende Kasuistik beschäftigt sich mit der Auswertung der Anämiebehandlung mit Myofer. Dabei wird zwischen den Fällen des Mühlberg-Krankenhauses, Frankfurt/Main, und denen der Universitäts-Poliklinik Mainz unterschieden, da bei den ersteren eine Kontrolle des Serumeisen-Spiegels nicht möglich war. Es ergibt sich, daß man für eine wissenschaftlich zureichende Beurteilung der Eisenmedikation auf die laufende Bestimmung des Serumeisen-Spiegels nicht verzichten kann. Wenn man diese Werte nicht kennt, ist es nicht möglich zu entscheiden, ob eine Aktivierung der Erythropoese allein dem Reiz der vorangegangenen Hämorrhagie (Aderlaßwirkung) zuzuschreiben ist oder dem Medikament. Ein weiteres wird deutlich. Die parenterale Eisenzufuhr, die ja auf die Passage der physiologischen Schranken verzichtet, ist nicht ohne Gefahren für den Organismus. Um eine Überschwemmung des Körpers mit Eisen zu vermeiden, muß man die Verhältnisse des Transporteisens kennen, das, bei Abwesenheit von Infekt und Tumor, in direkter Proportionalität zum Gewebeeisen steht.

Die Fälle der Medizinischen Poliklinik der Universität Mainz zeigen, wie kräftig sich bereits eine einmalige Gabe von 2 ccm Myofer, entsprechend 100 mg Eisen, auf den Eisenhaushalt des Körpers auswirken kann. Bei der Besprechung der Gefahren der unkontrollierten Eisenzufuhr wird vorwiegend der dadurch ausgelösten Eisenablagerungen im Gewebe gedacht, der Hämosiderosen. Störungen der physiologischen Abläufe sind bislang danach nicht bekannt geworden. Trotzdem dürfen gehäufte Eisenablagerungen, auch wenn sie zunächst keine Reaktionen hervorrufen, nicht gleichgültig lassen, nicht

zuletzt, weil eine Hämosiderose der Lebercirrhose voranzugehen pflegt (Fröhlich und Kühl u. a.). Ein Fall aus der Medizinischen Poliklinik der Universität Mainz bringt jedoch eine andere Gefahr durch zu starke Eisenzufuhr zur Beachtung, nämlich die Störung der Bilirubin-Exkretion. Hier war es durch die parenterale Eisenzufuhr bei gestörter Eisenresorption des Magen-Darm-Trakts zu einem passageren Icterus, wohl infolge einer RES-Blockierung, gekommen.

Die durch Bestimmung des Serumeisen-Spiegels kontrollierte Eisenmedikation läßt weiter erkennen, daß bei entleerten Depots zunächst diese aufgefüllt werden und erst danach das Eisen für die Hämoglobin-Synthese freigestellt wird.

Im Gesamtergebnis ist zu sagen, daß das Myofer durch seine Möglichkeit, Eisen intramuskulär zuzuführen, ein wichtiges Mittel der Anämiebehandlung darstellt. Bereits eine einmalige Injektion von 2 ccm, entsprechend 100 mg Eisen, ruft einen deutlichen Anstieg des Serumeisen-Spiegels hervor. Aus den mitgeteilten Fällen ergibt sich aber auch, daß die Medikation der Kontrolle durch die Serumeisen-Bestimmung bedarf, da die Gefahren einer Eisenüberschwemmung des Körpers nicht unterschätzt werden dürfen.

- Bürger, M. Einführung i. d. path. Physiol., 4. A. 1953.
- " Altern u. Krankheit, 2. A. 1954.
- " u. M. Taubert Hoppe-Seylers Z., 290, 156, 1952.
- " Deutsches Med. Journal, 9, 5, 1958.
- Butzengeiger, K. H. u. Ärztl. Wo., 7, 250, 1952.
- J. Lange
- Cappel, D. F. u. a. Brit. med. J., 4899, 1255, 1954.
- Davis, A. D. u. J. Labor a. clin. Med., 39, 526, 1952.
- W. R. Arrowsmith
- Drabkin, D. L. Physiol. Rev., 31, 341, 1951.
- Duesberg, R. Verh. D. Ges. Inn. Med., 1948.
- " D. Arch. klin. Med., 195, 371, 1949.
- Dubnikoff, D. Inaug. Diss., Bern 1908.
- Eichholtz, F. Lehrbuch d. Pharmakologie, 7. A., 1951.
- Ehrlich, G. Inaug. Diss., Jena 1942.
- Engel, R. Angewandte Physiologie, 1949.
- Eppinger, H. Die Leberkrankheiten, 1937.
- von Euler, H. und Biochemie der Tumoren, 1942.
- B. Skarzinsky
- Feinen, F. J. DMW, 80, 146, 1955.
- Fineberg, R. A. u. J. Biol. Chem., 214, 91 u. 97 u. 107, 1955.
- D. M. Greenberg
- Finkbeiner, H. Geb. hilfe u. Frauenheilk., 14, 937, 1954.
- Finch, C. A. J. Clin. Investig., 28, 381, 1949.
- " u. a. Medicine, 34, 381, 1955.
- " u. a. Blood, 5, 983, 1950.
- Fletcher, F. u. Brit. Med. J., 4868, 984, 1954.
- E. London

- Frey-Wyssling, A. in: Hdb. d. allgem. Pathologie, Bd. II, 1. Teil, 1955.
- " Die submikrosk. Struktur des Cytoplasmas (zgl. Protoplasmatologia, Hdb. d. Protoplasmaforschung, Bd. II), 1955.
- Gaisford, W. u. Brit. Med. J., 4941, 700, 1955.
- R. F. Jennison
- Gerhartz, H. Ärztl. Wo., 13, 290, 1957.
- Gisinger, E. Wien. Med. Wo., 479, 1956.
- Glatzel, H. Klin. Wo., 793, 1938.
- Goebel, A. in: Hdb. d. allg. Pathologie, Bd. II, I. Teil, 1955.
- Granick, S. Science (Lancaster, Pa), 103, 107, 1949.
- " New York Acad. Med., 25, 403, 1949.
- " Chem. Rev., 38, 379, 1946.
- " J. Biol. Chem., 164, 737, 1946.
- " u. P. F. Halm J. Biol. Chem., 155, 661, 1944.
- Grosse-Brockhoff, F. Einf. i. d. path. Physiologie, 1950.
- Grundmann, G. Langenbecks Archiv, 269, 387, (1951).
- Goldeck, Remy u. a. Arch. klin. Med., 199, 239, 1952.
- Goldeck, H. Mü. Med. Wo., 97, 36, 1955.
- " Spezielle Therapie der Blutkrankheiten, 1955.
- Govan, A. D. T. Le Sang, 26, 236, 1955.
- Haley, T. J. u. Arch. Intern. Pharmakodyn., 100, 120, 1954.
- J. L. Leitch
- Hallervorden, J. in: Bumkes Hdb. d. Geisteskrkhtn., Bd. XI, 7. Teil, 1930.
- Hansen, A. Sudhoffs Archiv, XXIV, 1931.
- Haurowitz, F. Ber. Chem. B., 68, 1935.
- " Fortschritte der Biochemie, 1948.

- Heilmeyer, L. u. K. Plötner Das Serumeisen und die Eisenmangelkrankheiten, 1937.
- Heilmeyer, L., W. Keiderling u. Stüwe Kupfer und Eisen als körpereigene Wirkstoffe, 1941.
- Heilmeyer, L. Die Eisentherapie und ihre Grundlagen, 1944.
- " in: Hdb. d. inn. Med., Bd. II, 1951.
- " DMW, 8, 280, 1954.
- " Vorträge aus dem Gebiet der klin. Chemie, 1956.
- " u. Weissbecker in: Hdb. d. allg. Path., Bd. IV, 2. Teil, 1957.
- Hemmeler, G. Verh. Dt. Ges. Inn. Med., 58, 705, 1952.
- " Klin. Wo., 1247, 1939.
- Henning, N. in: H. Dennig, Lehrbuch der inneren Medizin, Bd. II, 1952.
- Hesse, E. Angewandte Pharmakologie, 1949.
- Hevesy, G. v. Klin. Wo., 35, 201, (1957).
- Hirsch, C. G. in: Hdb. d. allg. Pathol., Bd. IV, 2. Teil, 1957.
- Höber, R. Physikalische Chemie der Zellen und Gewebe, 1947.
- Holländer, L. u. a. Schweiz. Med. Wo., 936, 1955.
- Houston, J. C. Lancet, 716, 1953.
- Hovorka, O. von Geist der Medizin, analytische Studien, 1915.
- Hynes J. clin. Path., 58, 1948.
- Jasinski, B. u. O. Roth Larvierte Eisenmangelkrankheit, 1954.
- Joachim, H. Das älteste Buch über die Heilkunde, 1890.
- Keiderling, W., H. A. E. Schmidt u. M. Lee in: Radioaktive Isotope in Klinik und Forschung. Bd. II, 1956.
- Keiderling, W. u. H. Scharf Ärztl. Forschung, 6, 115, 1952; Mü. Me. Wo., 95, 15, 1953.
- Klar Klin. Wo., 1215, 1951.

- Overkamp, H. Mü. Med. Wo., 96, 8, 1954.
- Ovazier, C. Virchows Archiv, 314, 655, 1947.
- Peters, G. Spez. Pathologie der Krankheiten des zentralen und peripheren Nervensystems, 1951.
- Pirrie, R. J. clin. Pathol., 5, 190, 1952.
- Pribilla, W. Arch. exp. Path. u. Pharmak., 217, 508, 1953.
- Rath, C. W. u. C. A. J. Labor and Clin. Med., 33, 84, 1948.
- Finch
" J. clin. Invest., 28, 79, 1949.
- Rechenberger, J. u.
E. Schairer
" Z. Altersforsch., 11, 238, 1956.
- Virchows Archiv, 315, 309, 320, 1948.
- Rehn, E. in: Lexer-Rehn, Lehrbuch der allgemeinen Chirurgie, Bd. I, 1947.
- Recklinghausen, F. von Tageblatt 62. Vers. dt. Nat. f. u. Ärzte, 1899.
- Remy, D. u. H. Zöckler Blut, II, 1, 1956.
- Ruff u. a. Z. Kreislaufforschung, 39, 146, 1950.
- Sahli, H. Klin. Untersuchungsmethoden, 4. A., 1905.
- Salomonssen, L. in: Fanconi-Wallgren, Lehrbuch der Pädiatrie, 1950.
- Schäfer, H. in: Hdb. d. allg. Path., Bd. IV, 2. Teil, 1957.
- Schmidt, M. B. Einfluß eisenarmer und eisenreicher Nahrung auf Blut und Körper, 1928.
- " in: Hdb. d. norm. u. pathol. Physiol., Bd. XVI, 2. Teil, 1931.
- " Erg. Path., 35, 105, 1940.
- Schmidt u. M. Lee Forschung, Bd. II, 1956.
- Schilling, V. Das Blutbild, 11. und 12. A., 1943.
- Schulten, H. Neue med. Welt, 1, 1950.

- Schulten, H. DMW, 1953, 117, 1953.
- " Lehrbuch der klin. Hämatologie, 4. A., 1948.
- Schultz, W. DMW, 157, 1942.
- Schwietzer, C. H. Arzneimittelforsch., 1, 72, 1951.
- " Verh. D. Ges. Inn. Med., 768, 1952.
- Scott, J. Brit. Med. J., 4993, 635, 1956.
- Shemin, D. u. J. Biolog. Chem., 159, 567, 1945.
- D. Rittenberg
- Shemin, D. u. J. Biolog. Chem., 192, 315, 1951.
- J. Wittenberg
- Spatz, H. Zbl. Neurol., 27, 171, 1921.
- Spielmann, W. u. Mü. Me. Wo., 100, 5, 1958.
- A. Gathof, H. Kopp
- Starkenstein, E. in: Hdb. d. exp. Pharmak., Bd. III, 2. Teil, 1934.
- Stary, Z. in: Flaschenträger-Lehnartz, Physiol. Chem., Bd. II, 2. Teil, 1956.
- Stich, W. in: Hdb. d. allg. Path., Bd. IV, 2. Teil, 1957.
- Thedering, F. jr. Verh. D. Ges. Inn. Med., 310, 1949.
- " Klin. Wo., 496, 1949.
- Vanotti, A. u. Der Eisenstoffwechsel und seine klin. Bedeutung, 1942.
- A. Delachaux
- Vahlquist, C. S. Acta paediatr. scand., 28, suppl., 5, 1941.
- Volland, W. u. W. Klin. Wo., 33, 145, 1955.
- Pribilla
- " in: Hdb. d. allg. Pathol., Bd. IV, 2. Teil, 1957.
- Wachsmuth, W. Der Militärarzt, 9, 495, (1943).
- Wachsmuth, W. u. Ärztl. Wo., 1209, 1953.
- S. Lutzeyer
- Wagner, H. Der Landarzt, 20, 496, 1955.

- Waldenström, J. Acta med.scand., suppl.90, 380, 1938 und
suppl. 252, 170, 1946.
- " Schweiz.med. Wo., 978, 1944.
- Warburg, O. Über den Stoffwechsel der Tumoren, 1926.
- " Katalytische Wirkungen der lebenden Substanz,
1928.
- " Schwermetalle als Wirkgruppen von Fermenten,
1946.
- Weissbecker, L. Arzneimittelforschg., 2, 171, 1952.
- " DMW, 1452, 1952.
- Wenderoth, H. Ärztl.Forschg., 4, 549, 1950.
- Wishinsky, H. u.a. J.Labor and clin.Med., 42, 550, 1953.
- Wöhler, F. in: Hdb.d.allg.Pathol., Bd.IV, 2. Teil, 1957.
- " DMW, 30, 1955.
- " Acta hepatologica, 5, 1/2, 1957.
- Wolf u. Stille zit. nach H. Overkamp.
- Zeiger, K. in: Hdb.d.allg.Pathol., Bd.II, 1. Teil, 1955.
- Ziliacus u. Pukinen zit. nach H. Finkbeiner.
- Zimmer, P. Die Pharmazie, 11.12, 767, 1956.

Herrn Prof. Dr. R. DUESBERG danke ich für die Überlassung des Themas zu vorliegender Arbeit sowie für die Übernahme des Referates, ferner für die Anregungen, die er mir zu dieser Arbeit gegeben hat.

LEBENS LAUF

Geboren am 20. 6. 1921 in Perleberg (Mark Brandenburg) als Sohn des dortigen Kaufmanns Paul Lüth und seiner Ehefrau. Besuch der Volksschule und des dortigen Staatl.Reform-Realgymnasiums, das mit dem Zeugnis der Reife vom 20. 3. 1939 verlassen wurde. Ableistung der Reichsarbeitsdienstpflicht und Einberufung zur Wehrmacht. Während des Krieges Abkommandierung zum Studium der Medizin. Nach dem Kriege als Redakteur tätig, und zwar zunächst als Chefredakteur der Monatsschrift "Der Bogen", dann als Redakteur im Feuilleton der "Frankfurter Allgemeinen Zeitung" von deren Gründung bis 1950. Anschließend Leiter des Verlages der Parma-Edition KG., Frankfurt/M., in welchem ich Bücher von Marguerit Higgins, Stephen Spender u. a. herausbrachte, die mit einer Empfehlung des Komitees vom "Buch des Monats" ausgezeichnet wurden. Zehn eigene Buchveröffentlichungen.

Verheiratet, zwei Kinder. Lieselotte, geb. Döbert, staatl.geprüfte Musikerzieherin.

Medizinischer Studiengang: insgesamt 8 Semester Studium der Medizin in Rostock, dort wurde am 9. 11. 43 das Physikum bestanden. Mit dem Wintersemester 1953/54 wurde das Studium nach einer 10jährigen Unterbrechung wieder aufgenommen, und zwar an der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz. Nach vier Semestern wurde am 29. März 1956 das medizinische Staatsexamen vor dem Prüfungsausschuß in Mainz mit der Gesamtnote "gut" bestanden.

Nach der Pflichtassistentenzeit an der Universitäts-Frauenklinik in Mainz (Direktor: Prof. Dr. H. Schwalm) und der Chirurgischen Klinik des Stadtkrankenhauses Offenbach (Direktor: Prof. Dr. Haas) vom 1. April 1957 bis zum 1. April 1958 Assistenzarzt des Mühlberg-Krankenhauses in Frankfurt/Main. (Leitende Ärzte: Dr. med. F. Federlin, Dr. med. P. Salomon).

Am 1. Mai 1958 Beginn der chirurgischen Fachausbildung als Assistenzarzt der Chirurgischen Abteilung des Bürgerhospitals Frankfurt/Main (Chefarzt: Dozentin Dr. med. L. Mahler). Seit 15. August 1958 Planassistent der Chirurgischen Klinik des Stadtkrankenhauses Offenbach/Main (Direktor: Med. Dir. Doz. Dr. med. G. Grundmann).

Seit 1952 wohnhaft in Offenbach/Main, Frankfurter Straße 147.

